

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年8月14日 (14.08.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/066099 A1

(51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/53, A61P 25/28, 43/00, C07D 251/70, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/01065

(22) 国際出願日: 2003年2月3日 (03.02.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-28844 2002年2月5日 (05.02.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 鈴木健師 (SUZUKI, Takeshi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 三浦理憲 (MIURA, Masanori) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 中居英一 (NAKAI, Eiichi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 八尋清 (YAHIRO, Kiyoshi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 三宅哲 (MIYAKE, Akira) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 望月忍 (MOCHIZUKI, Shinobu) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 中藤和博 (NAKATOU, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長井省三 (NAGAI, Shozo); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社特許部内 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 久保田 秀樹 (KUBOTA, Hideki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

[続表有]

(54) Title: 2,4,6-TRIAMINO-1,3,5-TRIAZINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体

(57) Abstract: An antidementia drug containing a BEC1 potassium channel inhibitor as the active ingredient. It is proved that the BEC1 potassium channel inhibitor has an effect of ameliorating learning disability and is useful as a preventive or a remedy for diseases in which the BEC1 potassium channel seemingly participates, preferably dementia. More specifically, it is confirmed that the BEC1 potassium channel inhibitor exhibits an effect of ameliorating learning disability in an *in vivo* test. It is also found out that a compound having 2,4,6-triamino-1,3,5-triazine has an effect of inhibiting the BEC1 potassium channel.

(57) 要約:

本発明は、BEC1カリウムチャネル阻害剤を有効成分とする抗痴呆薬に関する。

BEC1カリウムチャネル阻害剤は学習障害の改善作用を有し、BEC1カリウムチャネルが関与していると考えられる疾患、好ましくは痴呆の予防又は治療剤として有用であることを実証した。

具体的にはBEC1カリウムチャネル阻害剤が、*in vivo*試験において学習障害を改善する作用を示すことが確認された。

また、2,4,6-トリアミノ-1,3,5-トリアジンを有する化合物がBEC1カリウムチャネル阻害作用を有することを見出した。

WO 03/066099 A1



DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI

特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体

技術分野

本発明は、医薬、特に BEC1 カリウムチャネル阻害作用を有する物質を有効成分とする抗痴呆薬、好ましくは BEC1 カリウムチャネル阻害作用を有する物質が 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である痴呆薬、及び新規 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。

背景技術

カリウムチャネルは、細胞の形質膜に存在しカリウムイオンを選択的に通す蛋白質で、細胞の膜電位制御に重要な役割を担っていると考えられている。特に、神経・筋細胞においては活動電位の頻度や持続性などを調節することにより、中枢・末梢神経の伝達機構、心臓のペースメーカー、筋肉の収縮などに寄与している。

チャネルの開閉機構から分類すると、現在までに電位依存性カリウムチャネル、内向き整流性カリウムチャネル、カルシウム依存性カリウムチャネル、又は受容体共役型カリウムチャネルなどが同定されている。このうち、電位依存性カリウムチャネルは、膜電位が脱分極した際に開口する特性を有している。通常、カリウムイオンは細胞外が約 5 mM、細胞内が約 150 mM と非平衡状態で存在する。このため、脱分極により電位依存性カリウムチャネルが開口すると、細胞内から細胞外へとカリウムイオンが流出し、結果として膜電位の回復(再分極)を引き起こす。そのため、電位依存性チャネルの開口に伴って、神経・筋細胞の興奮性の低下が誘導されることになる【非特許文献 1】。

電位依存性チャネルの開口を修飾する化合物は、神経・筋細胞などの興奮性を調整することにより、さまざまな生理現象を調整し、ひいては種々の疾患の治療薬となる可能性を有している。

例えば、神経細胞に認められる A 型電位依存性カリウムチャネルの阻害剤である 4-アミピリジン¹は、神経の興奮性を高めることによりてんかんを引き起こすことが知られている【非特許文

献3】。また、電位依存性カリウムチャネルのうち心臓に発現する HERG カリウムチャネルの阻害剤である dofetilide は、心筋細胞の興奮性を制御することに基づいた不整脈治療薬として利用されている【非特許文献4】。

米国特許第 6326168 号(対応特許国際公開パンフレット W099/37677 号)【特許文献1】の実施例1中配列番号2に記載されているカリウムチャネル(以下 BEC1 又は BEC1 カリウムチャネルと表記する)は、脳に限局した発現分布を示す電位依存性カリウムチャネルである。その発現は、特に、海馬や大脳皮質において顕著である。海馬は、記憶・学習との関連性が強く示唆されている領域である【非特許文献5】。

なかでも、当該カリウムチャネルの発現が確認された歯状回の顆粒細胞、CA1 および CA3 錐体細胞は神経回路を形成しており、各種記憶入力に歯状回の顆粒細胞から CA1 錐体細胞を経て CA3 錐体細胞へとグルタミン酸を神経伝達物質とする興奮性シナプスを介して伝達される。それぞれのシナプスで認められる長期増強、長期抑圧といったシナプス伝達効率の長期変化は、記憶・学習に深く関わっていると考えられている。これらの長期変化は神経細胞の興奮頻度や興奮強度によって調節されている。また電位依存性カリウムチャネルは一般的に神経細胞の興奮性をコントロールできる可能性を持っている。

従って、BEC1 は、神経細胞の興奮性制御を介して記憶・学習の形成に関与していると考えられるが、現在まで具体的に実証はなされていない。

現在 2,4,6-トリアミノ-1,3,5-トリアジン誘導体は多数知られているがその用途は、抗 HIV 薬【非特許文献6】、7-ヒン A3 アンタゴニスト【特許文献2】、抗菌剤(【非特許文献7】、【非特許文献8】、【非特許文献9】及び【特許文献3】)として開示されている。現在までに、多くのカリウムチャネル阻害薬や 2,4,6-トリアミノ-1,3,5-トリアジン誘導体が報告されているが(【特許文献3】、【非特許文献10】)、BEC1 カリウムチャネル阻害作用を有するという報告や示唆はない。

本発明の課題は、BEC1 カリウムチャネル阻害作用を有する物質(以下 BEC1 カリウムチャネル阻害剤という)を有効成分とする抗痴呆薬、好ましくは BEC1 カリウムチャネル阻害剤が 2,4,6-トリアミノ-1,3,5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である抗痴呆薬、BEC1 カリウムチャネル阻

害作用を有する新規 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩及び当該新規誘導体又はその製薬学的に許容される塩からなる医薬を提供することである。

本発明者らは上記の課題を達成すべく研究を行ったところ、BEC1 カリウムチャネル阻害剤が抗痴呆薬になりうることを見出した。更に 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン構造を有する化合物が、予想外にも BEC1 カリウムチャネル阻害作用を有することを見出し本発明を完成させるに至った。

【非特許文献 1】

・Hille, B. (ed) Ionic Channels of Excitable Membranes (Sinauer Associates, Sunderland, 1992)

【非特許文献 2】

・Catterall, W. A., Chandy, K. G. & Gutman, G. A. (eds) The IUPHAR Compendium of voltage-gated ion channels (IUPHAR Media, Leeds, UK, 2002)

【非特許文献 3】

・Yamaguchi, S. and Rogawski, M. A. Epilepsy Res. 11: 9-16 (1992)

【非特許文献 4】

・Gwilt, M., Arrowsmith, J. E., Blackburn, K. J., Burges, R. A., Cross, P. E., Dalrymple, H. W. and Higgins, A. J. J. Pharmacol. Exp. Ther. 256:318-324 (1991)

【非特許文献 5】

Levitan, I. B. and Kaczmarek L. K. (1991) The Neuron: Cell and Molecular Biology, Oxford University Press, New York, NY.

【非特許文献 6】

Bioorg. Med. Chem. Lett. (2001) 11, 2229-2234

【非特許文献 7】

Acta Cienc. Indica, Chem. (1992) 18(4), 405-406

【非特許文献 8】

Acta Cienc. Indica, Chem. (1985) 11(1), 66-70

【非特許文献 9】

J. Indian Chemical Society (1987) 64 (12), 770-771

【非特許文献 10】

J. Inst. Chem. (India) (1987) 59 (4), 183-185

【特許文献 1】

米国特許第 6326168 号

【特許文献 2】

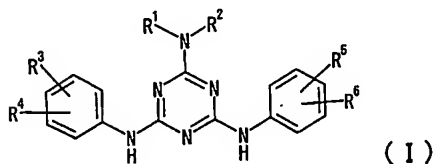
特開平 11-158073 号

【特許文献 3】

国際公開パンフレット W099/1442

発明の開示

本発明は BEC1 カリウムチャネル阻害作用を有する物質を有効成分とする抗痴呆薬に関する。
 好ましくは BEC1 カリウムチャネル阻害作用を有する物質が式 (I) に示される 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である抗痴呆薬である。



(式中の記号は次の通りである。)

R^1 及び R^2 : 同一又は異なって, H, OH, アルキル-O-, アリール-CO-, H_2N , OH で置換されていてもよいアルキル-NH, (アルキル) $_2N$, 置換されていてもよい炭化水素基, 置換されていてもよいヘテロ環, 又は R^1 , R^2 及び隣接する N と一体となって含窒素ヘテロ環を形成することができ, 当該環は置換されていてもよい。

R^3 , R^4 , R^5 及び R^6 : 同一又は異なって, (i) H, (ii) CN, (iii) NO_2 , (iv) ハロゲン, (v) (1) CN, (2) ハロゲン若しくは (3) OH で置換されていてもよい低級アルキル, (vi) シクロアルキル, (vii) 低級アルキルで置換されていてもよいアリール, (ix) 低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環,

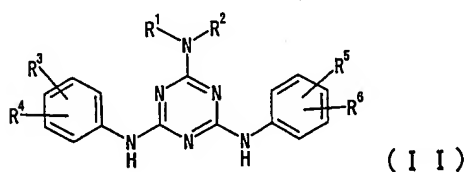
(x) R^7R^8N (R^7 及び R^8 : 同一又は異なって, (1)H, (2)アリール若しくは $R^9-O-CO-$ で置換されていてもよい低級アルキル (R^9 : (1)H, 若しくはアリールで置換されていてもよい低級アルキル),

(xi) $R^{10}-T^1-$ (R^{10} : (1)H, (2)アリール, $HO-C_{1-10}$ アルキレン- O 若しくは HO で置換されていてもよい低級アルキル, 若しくは (3)アリール, T^1 : O 若しくは S), 又は (xii) $R^{11}-T^2-$ (R^{11} : (1)OH, (2) R^7R^8N , (3)低級アルキル- O , (4)低級アルキル, (5)アリール, 若しくは (6)ヘテロ環 (T^2 : CO 若しくは SO_2)),

更に R^3 , R^4 及び隣接する C 若しくは R^5 , R^6 及び隣接する C と一体となってヘテロ環, 環状炭化水素環を形成しベンゼン環と縮合することができる。))。

本発明の別の態様としては, 上記式 (I) に示される 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする配列番号 2 に記載の BEC1 カリウム塩阻害剤である。

また, 本発明の別の態様としては式 (II) に示される 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。



(式中の記号は次の通りである。

R^1 及び R^2 : 同一又は異なって, H, OH, アルキル- O , アリール- CO , H_2N , OH で置換されていてもよいアルキル-NH, (アルキル) $_2N$, 置換されていてもよい炭化水素基, 置換されていてもよいヘテロ環, 又は R^1 , R^2 及び隣接する N と一体となって含窒素ヘテロ環を形成することができ, 当該環は置換されていてもよい。

R^3 , R^4 , R^5 及び R^6 : 同一又は異なって, (i)H, (ii)CN, (iii) NO_2 , (iv)ハロゲン, (v) (1) CN, (2) ハロゲン若しくは (3)OH で置換されていてもよい低級アルキル, (vi)シクロアルキル, (vii)低級アルキルで置換されていてもよいアリール, (ix) 低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環,

(x) R^7R^8N (R^7 及び R^8 : 同一又は異なって, (1)H, (2)アリール若しくは $R^9-O-CO-$ で置換されていてもよい低級アルキル (R^9 : (1)H, 若しくはアリールで置換されていてもよい低級アルキル),

(xi) $R^{10}-T^1-$ (R^{10} : (1)H, (2)アリール, $HO-C_{1-10}$ アルキレン- O 若しくは HO で置換されていてもよい低

級アルキル, 若しくは(3)アリール, $T^1:O$ 若しくは S), 又は(xii) $R^{11}-T^2-$ (R^{11} : (1) OH , (2) R^7R^8N- , (3) 低級アルキル- $O-$, (4) 低級アルキル, (5) アリール, 若しくは(6) ヘテロ環 ($T^2:CO$ 若しくは SO_2)),

更に R^3 , R^4 及び隣接する C 若しくは R^5 , R^6 及び隣接する C と一体となってヘテロ環, 環状炭化水素環を形成しベンゼン環と縮合することができる。))。

但し、上記式(II)中 R^1 及び R^2 が同一又は異なって、(i) H , NH_2 , シクロヘキシル, 置換されていてもよいフェニル, $R^9-(CH_2)_2-$ ($R^9:HS, HO, R^7R^8N, COOH$, エチル, CN , メチル, クロ), 以下①乃至⑤の置換基で置換されていてもよいアルキル(① $HCOO-$, ② アルキル- $O-CO-$, ③ 置換されていてもよいフェニル, ④ $R^7R^8NCONHCO-$, 又は⑤ $R^7R^8NCONHCO-$), アルケニル, フェニル- $S-$, フェニル- SO_2- , 置換されていてもよいフェニル $NHCS-$, 置換されていてもよいフェニル $NHCO-$, アルキル- $O-CO-$, H_2NCS , クロ- $COCH_2-$, 置換されていてもよい1, 3, 4-オキサゾール-2-イルメチル, 或いは R^1 , R^2 及び隣接する C と一体になってピラゾール-1-イル, イントール-1-イル, インドゾール-2-イル, ピペリジン-1-イル若しくはモルホリン-4-イルであり且つ R^3 , R^4 , R^5 及び R^6 が同一又は異なって, H , ハロゲン, NO_2 , メチル, HO , 低級アルキル- $O-$, $HCOO-$, 低級アルキル- $O-CO-$, H_2NSO_2- , 又は低級アルキルである場合を除く。以下同様。))。

更に本発明の別の態様としては、上記式(II)に記載の 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩からなる医薬である。

本発明の好ましい態様としては、式(I)又は式(II)中の置換基が以下のものである

2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である;

- ① R^1 及び R^2 が異なって, H , 及び置換されていてもよい炭化水素基, より好ましくは炭化水素基がアルキルであり, 更に好ましくは置換されていてもよいヘテロ環置換アルキルであり,
- ② R^1 及び R^2 が異なって, H , 及び置換されていてもよいヘテロ環, 更に好ましくは当該ヘテロ環が S 及び O から選択されるヘテロ原子を1乃至2個含有する4乃至6員単環であり,
- ③ R^3 , R^4 , R^5 , 及び R^6 が H ,
- ④ R^3 , R^4 , R^5 , 及び R^6 が同一又は異なって, H 及びハロゲン,
- ⑤ R^3 , R^4 , R^5 , 及び R^6 が同一又は異なって, H 及び [(1) ハロゲン若しくは(2) OH] で置換されていてもよい低級アルキル,
- ⑥ R^3 , R^4 , R^5 , 及び R^6 が同一又は異なって, H , ハロゲン及び [(1) ハロゲン若しくは(2) OH] で置換

されていてもよい低級アルキル、

⑦ R^3 , R^4 , R^5 , 及び R^6 が同一又は異なって、H 及び $R^{10}-T^1$ 、又は

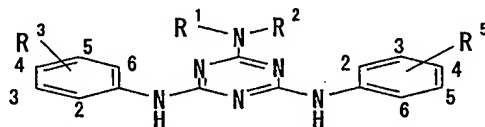
⑧ R^3 , R^4 , R^5 , 及び R^6 が同一又は異なって、H、ハロゲン及び $R^{10}-T^1$ 。

特に好ましくは、上記①乃至②の何れかと③乃至⑧の何れか一つとを組み合わせた

2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

好ましい化合物は、下表に示される何れか1つの2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

【表1】



(上記式中の数字2乃至6は基 R^3 及び R^5 それぞれの結合位置を示す。)

R^1-N-R^2	R^3	R^5	R^1-N-R^2	R^3	R^5	R^1-N-R^2	R^3	R^5
Py-4-ylCH ₂ NH-	H	H	Py-4-ylCH ₂ NH-	4-F	4-F	HCCCH ₂ NH-	H	H
Py-3-ylCH ₂ NH-	H	H	Py-3-ylCH ₂ NH-	4-F	4-F	HO(CH ₂) ₄ NH-	H	4-F
Py-2-ylCH ₂ NH-	H	H	Py-2-ylCH ₂ NH-	4-F	4-F	HO(CH ₂) ₅ NH-	H	4-F
2-FPy-4-ylCH ₂ NH-	H	H	BzINH-	4-F	4-F	HO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH-	H	4-F
2-ClPy-4-ylCH ₂ NH-	H	H	4-PhylCH ₂ NH-	4-F	4-F	MeS(CH ₂) ₃ NH-	H	H
2-iPrPy-4-ylCH ₂ NH-	H	H	Py-4-yl(CH ₂) ₂ NH-	H	H	HO(CH ₂) ₃ NH-	H	H
BzINH-	H	H	HCCCH ₂ NH-	H	H	HO(CH ₂) ₅ NH-	H	H
4-FPhylCH ₂ NH-	H	H	MeO(CH ₂) ₂ NH-	H	H	HO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH-	H	H
Py-4-yl(CH ₂) ₂ NH-	H	H	MeO(CH ₂) ₃ NH-	H	H	2-FPy-4-ylCH ₂ NH-	4-MeO	4-F
2-FPy-4-ylCH ₂ NH-	H	3, 4-diF	2-FPy-4-ylCH ₂ NH-	4-F	4-F	2-FPy-4-ylCH ₂ NH-	4-Cl	4-F
2-FPy-4-ylCH ₂ NH-	H	4-MeO	2-FPy-4-ylCH ₂ NH-	H	4-F	2-FPy-4-ylCH ₂ NH-	H	4-Cl
2-FPy-4-ylCH ₂ NH-	4-Me	4-F	2-MePy-4-ylCH ₂ NH-	H	4-F	2-FPy-4-ylCH ₂ NH-	H	4-F
HN-	H	H	2-FPy-4-ylCH ₂ NH-	H	4-Me	HN-	4-F	4-F
HN-	H	H	HN-	H	4-F	HN-	H	H
HN-	H	H	HN-	H	4-F	HN-	H	H
HN-	H	4-Me	HN-	H	4-F	HN-	H	4-F

(表中に記号は以下の通りである。Ph:フェニル, Py:ピリジン, Bz:ベンジル)

また、本発明の別の態様としては、上述 BEC1 阻害剤を患者に投与することからなる痴呆の治療法である。

更に別の態様としては、BEC1 カリウムチャネルを発現させた細胞に被験化合物を接触させ当該チャネル活性を阻害することを同定するスクリーニング法で得られた化合物からなる医薬、殊に痴呆治療用医薬組成物の調製法である。

以下本明細書中における記号は同様の意味を示す。

一般式 (I) 又は (II) で示される化合物についてさらに説明すると、次の通りである。本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数 1-6 の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

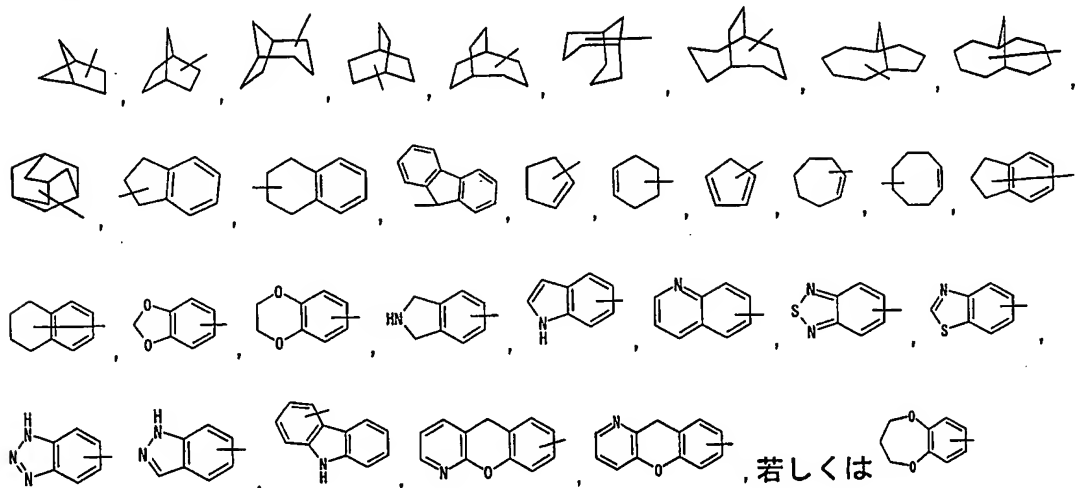
「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子が挙げられる。

「炭化水素基」とは炭素数 1-15、好ましくは炭素数 1-10 の直鎖或いは分岐状炭化水素基又は炭素数 3-15 の環状炭化水素基である。直鎖或いは分岐状炭化水素基として「アルキル」、「アルケニル」又は「アルキニル」である。具体的には「アルキル」としてはメチル、エチル、イソプロピル、ヘキシル、デシル、テトラデシル又はペンタデシル等である。「アルケニル」とは少なくとも 1 以上の二重結合を有する炭化水素基であり、ビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニル、又はヘキセニル等である。「アルキニル」とは少なくとも 1 以上の三重結合を有する炭化水素基であり、エチニル、プロピニル、又はブチニル等である。環状炭化水素基として「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」又は「アリール」である。具体的には「シクロアルキル」は単環式飽和環であり、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル並びにシクロデシル等である。当該シクロアルキルは架橋していてもよくベンゼンと縮合していてもよい。例えば以下に示す C_{3-10} シクロアルキルが好ましい。「シクロアルケニル」は、1 以上の二重結合を有する炭化水素環であり、当該シクロアルケニルはヘテロ環、アリール若しくは C_{3-10} シクロアルキルと縮合していてもよい。例えば以下に示す C_{3-8} シクロアルケニルが好ましい。「アリール」とは芳香性の炭化水素基を意味し、例えば、 C_{6-14} アリール、則ちフェニル、ナフチル、又はアンスリル等である。

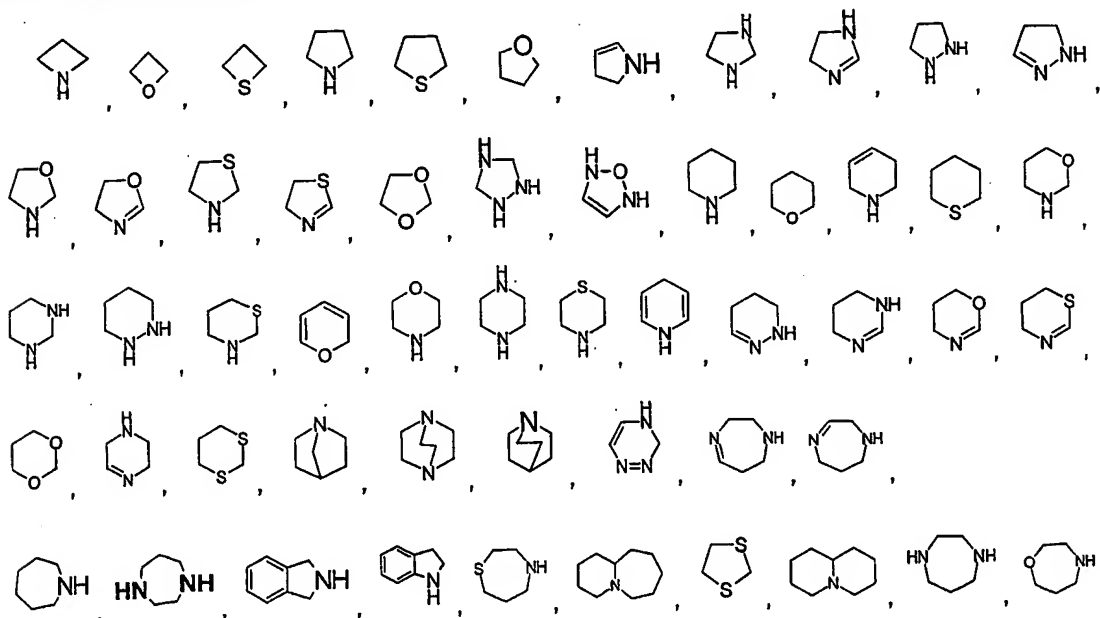
当該アリールはヘテロ環、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{3-10} シクロアルキル若しくはベンゼン縮合シクロアルキルと縮合していてもよい。例えば、以下に示す 2 乃至 3 環式が好ましい。

特に R^3 、 R^4 及び隣接する C 若しくは R^5 、 R^6 及び隣接する C と一体となってベンゼン環と縮合した 2 乃至 3 環式アリールは置換されていてもよい。

当該置換基としては、オキソ(=O)、低級アルキル、アリール、OH-アリール、低級アルキル-O-アリールが挙げられる。



「ヘテロ環」とはN、S及びOから選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する4乃至7員単環式、2環式若しくは3環式の脂肪族環又は芳香族環であり。当該環は架橋していてもよく、またC₃₋₁₀シクロアルキル若しくはアリールと縮合していてもよい。例えば以下に示すヘテロ環が好ましい具体例である。





上記ヘテロ環の内、芳香族含窒素ヘテロ環であるものは、当該環上の窒素原子は4級化されるか或いはN-オキシドを形成することができる。

「含窒素ヘテロ環」とは、少なくとも1個の窒素原子を有する上記ヘテロ環である。

「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としては、好ましくは下記a群の置換基が挙げられる。

「置換されていてもよいヘテロ環」及び「R¹, R²及び隣接するNと一体となって形成することができる含窒素ヘテロ環」の置換基としては、好ましくは下記b群の置換基が挙げられる。

a 群: (i) CN, (ii) NO₂, (iii) ハロゲン, (iv) R⁷R⁸N- (R⁷及びR⁸: 同一又は異なって, (1) H, (2) アリール若しくは R⁹-O-CO-で置換されていてもよい低級アルキル (R⁹: (1) H, 若しくはアリールで置換さ

れていてもよい低級アルキル), (3) CN 若しくは低級アルキルで置換されていてもよいアリール, (4) ヘテロ環, (5) 低級アルキル-CO-, (6) 低級アルキル-O-CO-, (7) HS-若しくは低級アルキル-S-で置換されていてもよいシクロアルキル, (8) NO₂ で置換されていてもよいアリール-SO₂-若しくは (9) ヘテロ環-SO₂-, (v) R¹⁰-T¹- (R¹⁰: (1) H, (2) アリール, HO-C₁₋₁₀ アルキル-O-若しくは HO で置換されていてもよい低級アルキル, 若しくは (3) アリール, T¹: O 若しくは S),

(vi) R¹¹-T²- (R¹¹: (1) OH, (2) R⁷R⁸N-, (3) 低級アルキル-O-, (4) 低級アルキル, (5) アリール, 若しくは (6) ヘテロ環 (T²: CO 若しくは SO₂)), (vii) 下記 (1) 乃至 (6) の置換基で置換されていてもよい低級アルキル ((1) ハロゲン, (2) CN, (3) OH, (4) R¹⁰CO-, (5) R⁷R⁸N-若しくは (6) アリール), (viii) 低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルキル, (ix) シクロアルキル, (x) シクロアルキル, (xi) 下記 (1) 乃至 (5) の置換基で置換されていてもよいアリール ((1) ハロゲン, (2) NO₂, (3) R¹²-T¹- (R¹²: R¹⁰ 又は OH で置換されていてもよい低級アルキル-アリール), (4) H₂NO₂S-, 若しくは (5) ハロゲン若しくは OH で置換されていてもよい低級アルキル), 又は (xii) 下記 (1) 乃至 (9) の置換基で置換されていてもよいヘテロ環 ((1) ハロゲン, (2) オキソ (=O), (3) NO₂, (4) [R⁷R⁸N-, R¹⁰-T¹-, (OH, ハロゲン若しくは低級アルキル-O-) で置換されていてもよいアリール] で置換されていてもよい低級アルキル, (5) ハロゲンで置換されてもよいアリール, (6) OH, (7) 低級アルキル-O- (8) R⁷R⁸N-, 又は (9) ヘテロ環),

「BEC1」及び「BEC1 カリウムチャネル」とは、配列番号 2 に示された全長の蛋白質、又は当該蛋白質と同様の機能を有する当該蛋白質の断片、又は 1 以上のアミノ酸が置換欠失挿入されていてもよい当該蛋白質の断片或いは全長の蛋白質を意味する。

「BEC1 カリウムチャネル阻害作用を有する物質」は、被験化合物を代表的なスクリーニング法、例えば米国特許第 6, 326, 168 号記載の方法に供することにより得られる。

a) Voltage-clamp 法を利用したスクリーニング方法

BEC1 カリウムチャネル蛋白質のチャネル活性は whole-cell voltage-clamp 法により測定することが可能である。同チャネル蛋白質を発現させた細胞を whole-cell voltage-clamp 法により膜電位固定し、全細胞電流を測定する。細胞外液には 145 mM NaCl、5.4 mM KCl、2 mM CaCl₂、0.8 mM MgCl₂ を含む溶液、細胞内液 (パッチ電極液) は 155 mM KCl を含む溶液などを用いる。脱分極刺激、すなわち、膜電位を保持電位 (例えば -70 mV) から脱分極側 (例えば -80 mV)

にシフトさせることで生じる外向き電流を被験薬存在下と非存在下で比較することで、BEC1 カリウムチャネル蛋白質の活性を修飾する化合物およびペプチドをスクリーニングすることができる。

b) Rb⁺イオンの放出を利用したスクリーニング方法

一般的にカリウムチャネルは K⁺イオンと同様に Rb⁺イオンを通すことができるので、放射性同位元素 ⁸⁶Rb⁺の放出を指標としてそのチャネル活性を測定することができる。新規カリウムチャネル蛋白質を発現させた細胞を ⁸⁶RbCl とインキュベート(例えば 18 hr, 37°C)することにより、⁸⁶Rb⁺を同細胞内に取り込ませることができる。細胞は、低濃度 K⁺生理食塩水(例えば 4.5 mM K⁺)で洗浄した後同様液に懸濁する。細胞懸濁液に高濃度 K⁺溶液(例えば最終濃度 100 mM)を添加すると、細胞の膜電位が脱分極しカリウムチャネルが活性化される。これに伴い、細胞内の ⁸⁶Rb⁺が細胞外へ放出されるので、細胞外液の放射活性をチャネル活性の指標とすることができる。被験薬存在下と非存在下で高濃度 K⁺溶液を添加した際の細胞外へ放出された放射活性を比較することで、BEC1 カリウムチャネル蛋白質の活性を修飾する化合物およびペプチドをスクリーニングすることが可能である。

c) 膜電位感受性色素や細胞内 K⁺検出色素を利用したスクリーニング方法

膜電位感受性色素や細胞内 K⁺検出色素は、カリウムチャネルの開口に伴う膜電位あるいは細胞内 K⁺濃度の変化を光学的に検出することが可能である。膜電位感受性色素として、RH155、WW781、Di-4-ANEPPS、あるいはそれらの誘導体などを用いることができる。また、Shaker 型の膜電位依存性カリウムチャネルの C 末端細胞内領域に green fluorescent protein のアミノ酸配列を挿入したキメラ蛋白質を膜電位の検出に用いることもできる(Siegel, M. S. and Isacoff, E. Y. (1997) Neuron 19, 735-741)。細胞内 K⁺検出色素としては、K⁺-binding benzofuran isophthalate などを用いることができる。これらの色素を用いることにより BEC1 カリウムチャネルのチャネル活性を測定することができ、被験薬存在下と非存在下で変化量を比較することで BEC1 カリウムチャネル蛋白質の活性を修飾する化合物およびペプチドをスクリーニングすることが可能である。

好ましいスクリーニング法としては、後述の⁸⁶Rb イオン放出量を指標とした化合物の BEC1 阻害活性測定法である。

更に、代表的な本発明化合物である実施例 13 と被験化合物とを競合的に BEC1 カリウムチャネル阻害させることにより当該作用を有する物質を得ることができる。

被験化合物は具体的には当該阻害活性があれば何れでもよいが市販品又はケミカルファイルに登録されている公知化合物、コンビナトリアル・ケミストリー技術によって得られた化合物群、微生物の培養上清、植物や海洋生物由来の天然成分、動物組織抽出物、あるいは、抗体やドミナントタイプな蛋白質が挙げられる。更に当該物質を当業者には常法である化学変換による置換基等修飾したものも挙げられる。

本発明化合物は基の種類によっては、光学異性体(光学活性体、ジアステロマー等)が存在する。また、本発明化合物はアミド結合や、二重結合を有する化合物もあり、アミド結合に基づく互変異性体や幾何異性体も存在する。本発明には、これらの異性体の分離されたもの、あるいは混合物を包含する。

本発明化合物は酸又は塩基と塩を形成する。酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、マンデル酸、イタール酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

塩基との塩としてはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、メチルピリジン、イタールアミン等の有機塩基又はリジン、アルギニン、ヒスチジン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。さらに、本発明化合物は水和物、イタール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができる。

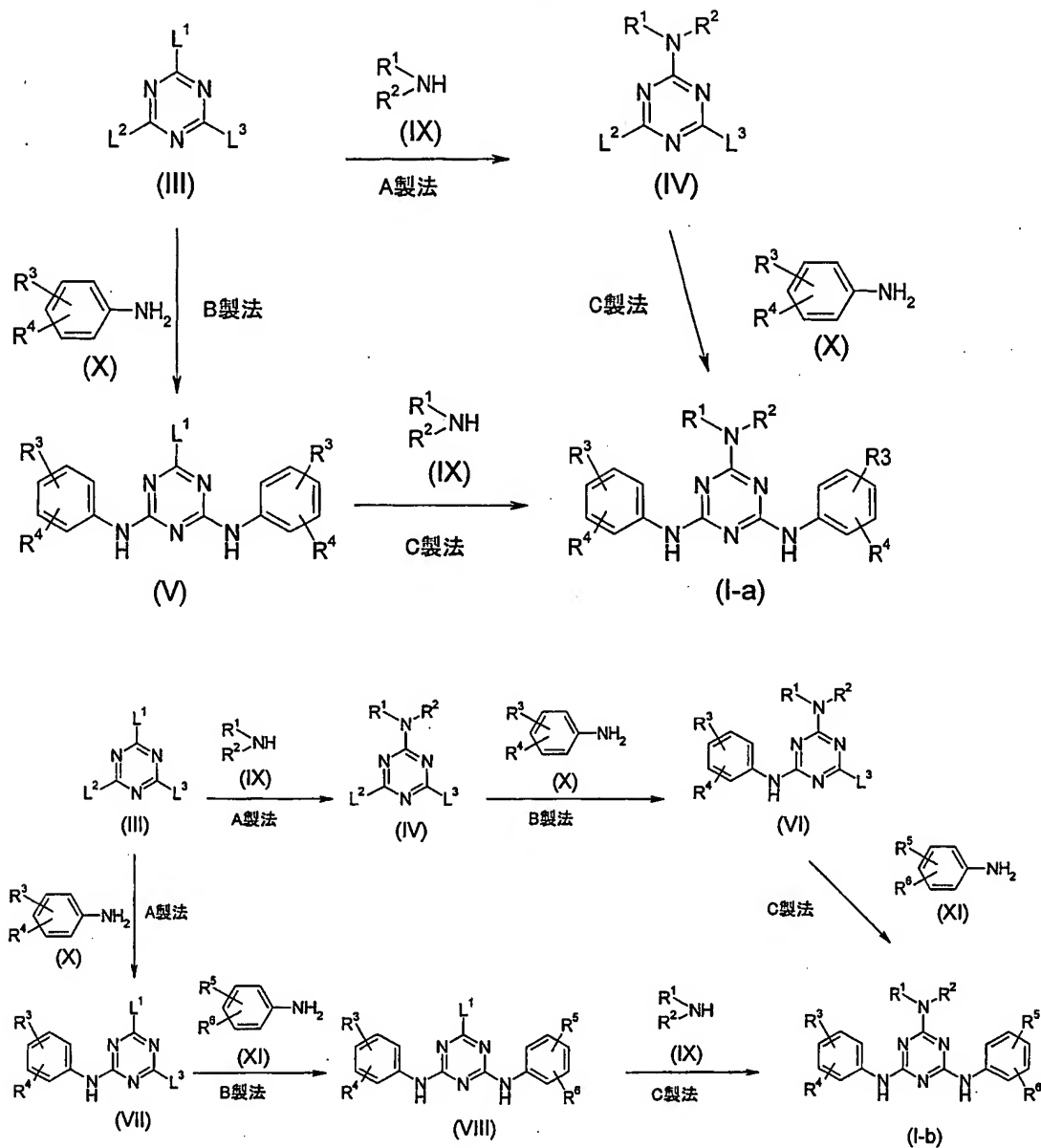
また、本発明有効成分又は本発明化合物には、生体内で代謝され変換される化合物、いわゆるプロドラッグも全て包含される。本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」第7巻(廣川書店、1990年)分子設計163-198頁に記載の基等が挙げられる。

(製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。例えば酸化、還元、アミノ化、アルキル化、アミド化、スルホンアミド化、エステル化及びウレア化等の反応は、日本化学会編「実験化学講座」第4版(1991)(丸善)等の文献記載の条件を参考にし、行うことができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、OH(水酸基)及びCOOH(カルボキシ)等であり、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」に記載の保護基等を挙げることができる。これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

以下、本発明化合物の原料及び本発明化合物の製造法を詳述する。本発明化合物は、自体公知の方法、例えばブリテン・ラザエ・ケミカル・フランス、6巻、2112頁(1973年)(Bull. Soc. Chim. Fr., 6, 2112(1973))等に記載の方法またはそれらに準じた方法などにより製造できるが、代表的な製造法を以下に示した。

15



(式中、 L^1 , L^2 及び L^3 は脱離基を示す。)

脱離基としては、(i)ハロゲン、(ii)メチルスルフィニル、(iii)メチルスルフィニル、(iv)1乃至3のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルカンスルホニル基(例えばメタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基など)、又は(v)1乃至4の C_{1-6} アルキル若しくはハロゲンで置換されていてもよい C_{6-10} アレンスルホニル基(例えば、p-トルエンスルホニル基、p-ブロモベンゼンスルホニル基などが挙げられる。

A製法

本発明化合物の原料化合物(IV)又は(VII)はアグリカルチュラル アンド バイオロジカルケミストリー, 51 巻, 2563 頁(1989 年)(Agric. Biol. Chem., 51, 9, 2563(1989)), ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ, 116 巻, 4326 頁(1994 年)(J. Am. Chem. Soc., 116, 4326(1994)), に記載の公知の方法またはそれらに準じた方法により合成することができる。

B 製法

本発明化合物の原料化合物(V), (VI)或いは(VIII)は, ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ, 116 巻, 2382 頁(1994 年)(J. Am. Chem. Soc., 116, 2382(1994)), 米国特許第 2476548 号(USP-2476548), ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティ, 561 頁(1948 年)(J. Chem. Soc., 561, (1948))有機合成化学協会誌, 18 巻, 332 頁(1960 年)に記載の公知の方法またはそれらに準じた方法により合成することができる。

C 製法

本製法は化合物(IV), (V), (VI)或いは(VIII)とアミン化合物(IX)或いはアミン化合物(X)または(XI)を反応させ, 本発明化合物(I-a)または(I-b)を得る方法である。反応は無溶媒中もしくはベンゼン, トルエン或いはキシレン等の芳香族炭化水素類, ジエチルエーテル, テトラヒドロフラン(THF)或いはジメチルエーテル類, ジクロロメタン, 1, 2-ジクロロエタン或いはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類, N, N-ジメチルホルムアミド(DMF), N, N-ジメチルアセトアミド(DMA), N-メチルピロリドン, 酢酸エチル, 又はアセトニトリル等の反応に不活性な溶媒中, 化合物(IV), (V), (VI)或いは(VIII)と化合物(IX), (X)或いは(XI)を等モル乃至一方を過剰量用い, 冷却下乃至加熱還流下にて行なわれる。反応温度は化合物に応じて適宜設定できる。化合物によっては, 有機塩基(好ましくは, ジイソプロピルエチルアミン, N-メチルピロリドン, ピリジン, 4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン)または金属塩塩基(好ましくは, 水素化ナトリウム, 炭酸カリウム, 炭酸ナトリウム, 炭酸水素ナトリウム, 水酸化ナトリウム, 水酸化カリウム)の存在下に行うのが好ましい場合がある。また, 化合物によっては塩基の非存在下に反応させるのが, 反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

本発明化合物(I)は公知の手段, 例えば溶媒抽出, 液性変換, 転溶, 晶出, 再結晶, クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また, 化合物(III), (IV), (V),

(VI) , (VII) 或いは(VIII)の原料化合物またはその製薬学的に許容される塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

なお、上記製造法は式中の置換基に限定されるものではなく本発明化合物が同様の置換基を有する場合に広く適用される。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいはその製薬学的に許容される塩として単離・精製される。

単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種カラムグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、適当な原料を選択することにより、あるいはラシ化合物のラシ分割法(例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステロマー塩に導き、光学分割する方法等)により立体科学的に純粋な異性体へ導くことができる。

産業上の利用可能性

本発明は、BEC1 カリウムチャネル阻害剤を有効成分とする抗痴呆薬に関する。

BEC1 カリウムチャネルが海馬、大脳皮質において高発現するトランスジェニックマウスを作成しその行動を解析した結果から、当該マウスは、後述のモリス型水迷路学習試験、受動的回避学習試験、及び恐怖条件付け学習試験において、学習能力が低下していることが明らかとなった。また、BEC1 カリウムチャネルに対する抗体を用いてアルツハイマー病患者脳の免疫染色試験を行ったところ、海馬、大脳皮質の神経細胞においてその発現が増加していることが示唆された。以上のことは、アルツハイマー病患者の海馬、大脳皮質における BEC1 カリウムチャネルの発現増加が、神経細胞の興奮性を低下させることにより記憶学習に関わる神経伝達を抑制している可能性を示唆している。

さらに鋭意研究を行った結果、BEC1 カリウムチャネル阻害剤、代表的な化合物として実施例 744 に示す化合物が、マウス受動的回避学習試験において電撃痙攣 (EOS) で誘発される学習障害を改善する作用を示すことが確認された。

以上より、BEC1 カリウムチャネル阻害剤は学習障害の改善作用を有し、BEC1 カリウムチャネルが関与していると考えられる疾患、好ましくは痴呆の予防又は治療剤として有用であることが実証された。

BEC1 カリウムチャネル阻害剤又はその製薬学的に許容される塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビガム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定されるが、通常成人 1 人当たり、1 日につき 1~1,000mg、好ましくは 50~200mg の範囲で 1 日 1 回から数回に分け経口投与されるか又は成人 1 人当たり、1 日につき 1~500mg の範囲で、1 日 1 回から数回に分け静脈内投与されるか、又は、1 日 1 時間~24 時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤

や繊維素、グルコ酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。

錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スチレート等の糖衣又は胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エマルジョン剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 等がある。

このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸)のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

(実施例)

次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。尚、実施例で用いられる原料化合物の製造方法を参考例として説明する。

以下に記載の%は特記しない限り重量パーセントを意味する。その他の本文中で用いている略号は下記の意味を示す。

表中の記号は以下の通りである。

Ex: 実施例番号

Ref: 参考例番号

F: フルオロ, Cl: クロロ, NO₂: ニトロ, OH: ヒドロキシ, CN: シアノ, Me: メチル, Et: エチル, Ph: フェニル, Py: ピリジン, Py-2-ylCH₂NH: ピリジン-2-イルメチルアミノ, Py-3-ylCH₂NH: ピリジン-3-イルメチルアミノ, Py-4-ylCH₂NH: ピリジン-4-イルメチルアミノ, CF₃: トリフルオロメチル, iPr: イソプロピル, Pen: ペンチル, cPr: シクロプロピル, cHex: シクロヘキシル, Bzl: ベンジル, Bz: ベンゾイル, diMePhNH: ジメチルフェニルアミノ, diMeOPhNH: ジメトキシフェニルアミノ, diClPhNH: ジクロロフェニルアミノ, diCF₃PhNH: ジトリフルオロメチルフェニルアミノ, Ac: アセチル, AcOEt: 酢酸エチル, free: フリー体,

NMR: 核磁気共鳴スペクトル(テトラメチルシラン(TMS) 内部標準で測定(ppm で表示))

¹H-NMR スペクトルは, TMS を内部標準物質としたときのケミカルシフト値で表し, シグナルを以下の略号で表す。s:singlet, d:doublet, t:triplet, q:quartet, br:broad, m:multiplet
m. p.: 融点[°C] (融点は, 柳本製融点測定器ヤコ MP-S3 を用いて測定し, 未補正值を示した。)

MS: FAB-MS, MASS: ESI-MS, HPLC rt: HPLC 保持時間

測定装置: HPLC WATERS 製 2790 セパレーションモジュール

MS micromass 製 ZMD

PDA 検出器 WATERS 製 996 フォトダイオードアレイ検出器

測定条件: カラム 和光純薬工業製 WAKOSIL-2 5C18AR

2.0 ミリメートル I.D. x 30 ミリメートル

カラム温度 35°C

移動相 A 液= 5mM トリフルオロ酢酸水溶液, B 液= メタノール

検出波長 254nm または 210nm

試料導入量 5 μL

流速 1.2ml/min

なお, 移動相の混合比は初期溶媒条件を 10%移動相 B とし, その後 4 分かけて 100%移動相 B まで直線勾配で増加させ, 続けて 0.5 分を 100%移動相 B とした。

原料化合物を参考例に示す。

参考例 1

2, 4-ジクロロ-6-アニリノ-1, 3, 5-トリアジン 2.41g をアセトニトリル 20ml に溶解し、これにジイソプロピルエチルアミン 2.09ml, p-フルオロアニリン 1.23g を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を 1M 塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン (1:9) にて溶出し、得られた粗製物をベンゼンから結晶化することにより、6-クロロ-N-(4-フルオロフェニル)-N'-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン 2.25g を白色固体として得た。

参考例 1 と同様にして、下表 4 に示す参考例 2 乃至 5 の化合物を合成した。

参考例 6

4, 6-ジクロロ-N-(4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン 2.59g をアセトニトリル 20ml に溶解し、これにジイソプロピルエチルアミン 2.09ml, p-トルイジン 1.18g を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を 1M 塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン (1:9) にて溶出し、得られた粗製物をベンゼンから結晶化することにより、6-クロロ-N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-メチルフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン 2.74g を白色固体として得た。

参考例 6 と同様にして、下表 4 に示す参考例 7 乃至 12 の化合物を合成した。

実施例 1

6-クロロ-N, N'-ジフェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン 200mg をアセトニトリル 10.0ml に溶解し、これに 4-(アミノメチル)ピリジン 145mg, ジイソプロピルエチルアミン 0.585ml を加え、80°C にて終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、クロホルムで抽出した。有機層を 5% 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン (2:1) で溶出し、得られた粗製物を酢酸エチル/n-ヘキサンから結晶化することにより、N, N'-ジフェニル-N'-(4-ピリジルメチル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリアミン 107mg を淡赤色結晶として得た。

実施例 1 と同様にして、下表 5 乃至 7 及び下表 28 乃至 35 に示す実施例 2 乃至 38 及び実施例 740 乃至 815 の化合物を合成した。

実施例 39

(4, 6-ジクロロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)イソプロピルアミン 207mg をアセトニトリル 10.0ml に溶解し、これに 4-メキシアニリン 369mg を加え、80°C にて 3 日間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1M 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン(2:1)で溶出し、粗製物を得た。この粗製物を酢酸エチルに溶解し、これに 4M 塩酸酢酸エチル溶液を加え、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルから結晶化することにより、N-イソプロピル-N', N' -ビス(4-メキシアニル)-1, 3, 5-トリアジン-1, 3, 5-トリアミン塩酸塩 332mg を無色結晶として得た。実施例 39 と同様にして、下表 7 に示す実施例 40 乃至 44 の化合物を合成した。

実施例 45

参考例 1 で合成した 6-クロロ-N-(4-フルオロフェニル)-N' -フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン 316mg をアセトニトリル 10.0ml に溶解し、これにジイソプロピルエチルアミン 0.523ml, イソプロピルアミン 0.170ml を加え、80°C にて終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 5%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン(2:1)で溶出し、粗製物を得た。この粗製物を酢酸エチルに溶解し、これに 4M 塩酸酢酸エチル溶液を加え、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルから結晶化することにより、N-(4-フルオロフェニル)-N' -イソプロピル-N' -フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリアミン塩酸塩 327mg を無色結晶として得た。実施例 45 と同様にして、下表 8 に示す実施例 46 乃至 50 の化合物を合成した。

実施例 51 (コンビナトリアルケミストリーによる合成例)

6-クロロ-N, N' -ジフェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン 8.9mg (30 μ mol) のアセトニトリル 400 μ l と N-メチルピロリドン 120 μ l の混合溶液に p-フルオロベンジルアミンを 7.5mg (60 μ mol) とジイソプロピルエチルアミン 52 μ l を加え、80°C にて 3 時間攪拌した。反応液を濾過後、分取用 LC-MS 装置に

注入し、望む分子量を含む分画を集めた。溶媒を留去し、N, N'-ジフェニル-N''-(4-フルオロベンジル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリアミン 6.1mg (収率 45%) を得た。分析用 LC-MS により、保持時間 2.77 分、純度 93% を決定した。

実施例 51 と同様にして、下表 9 乃至 18 に示す実施例 52 乃至 418 の化合物を合成した。

実施例 419

6-クロロ-N, N'-ジフェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン 8.9mg (30 μ mol) のアセトニトリル 400 μ l と N-メチルピロリドン 120 μ l の混合溶液に 2-フルオロアニリンを 6.7mg (60 μ mol) 加え、80°C にて 3 時間攪拌した。反応液を濾過後、分取用 LC-MS 装置に注入し、望む分子量を含む分画を集めた。

溶媒を留去し、N, N'-ジフェニル-N''-(2-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリアミン 6.0mg (収率 54%) を得た。分析用 LC-MS により、保持時間 3.01 分、純度 94% を決定した。実施例 419 と同様にして、下表 19 乃至 22 に示す実施例 420 乃至 583 の化合物を合成した。

実施例 584

2, 6-ジクロロ-N-イソプロピル-1, 3, 5-トリアジン-4-アミン 10mg を N-メチル-2-ピロリドン 600 μ l に溶解し、これに 2-フルオロアニリンの 0.5mM N, N'-ジメチルピロリドン 溶液 400 μ l, ジイソプロピルエチルアミン 26 μ l を加え、120°C にて 3 日間攪拌した。反応液にアルコノート社の PS-トリスタミン (4.27mmol/g) 50mg を加え、更に 120°C にて 7 時間攪拌した。反応液を 50°C まで冷却した後、アルコノート社の PS-ベンズアルデヒド (1.53mmol/g) 50mg を加え、更に 50°C にて 16 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加えて攪拌した。溶液を濾過した後有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去して、N, N'-ジ-(2-フルオロフェニル)-N''-イソプロピル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリアミン 7mg を褐色樹脂状物質として得た。

実施例 584 と同様にして、下表 23 乃至 24 に示す実施例 585 乃至 636 の化合物を合成した。

実施例 637

6-クロロ-N-イソプロピル-N'-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン 14mg を N-メチル-2-ピリドン 800 μ l に溶解し、これに 2-フルオロアニリンの 0.5mM N, N-ジメチルホルムアミド 溶液 200 μ l, 4M 塩酸 /ジメチル 50 μ l を加え、80°C にて 7 時間撹拌した。反応液を 60°C まで冷却した後、反応液にアルコノートの PS-トリアミン (4.27mmol/g) 50mg, PS-ベンズアルデヒド (1.53mmol/g) 50mg を加え、更に 60°C にて 16 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロホルムを加えて撹拌した。溶液を濾過した後有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去して N-(2-フルオロフェニル)-N'-イソプロピル-N'-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリアミン 13mg を褐色樹脂状物質として得た。実施例 637 と同様にして、下表 24 乃至 27 に示す実施例 638 乃至 739 に示す化合物を合成した。

実施例 816

実施例 753 で合成した N-(4-フルオロフェニル)-N'-[(6-メチルピリジン-3-イル)メチル]-N'-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリアミン塩酸塩 565mg に 25% 臭化水素酸酢酸溶液 5ml 及び 48% 臭化水素酸水溶液 1ml を加え、80°C にて 6 時間撹拌した。反応溶液を減圧留去したのち、酢酸エチル及び炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムに付し、クロホルム:メタノール (99:1) で溶出し、粗製物を得た。この粗製物を酢酸エチルに溶解し、これに 4M 塩酸酢酸エチル溶液を加え、生じた結晶をろ別乾燥することにより、5-[(4-アニリン-6-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)メチル]ピリジン-2 (1H)-オン塩酸塩 195mg を無色結晶として得た。

実施例 816 と同様にして、下表 35 に示す実施例 817 及び 818 の化合物を合成した。

実施例 819

実施例 758 で合成した tert-ブチル [6-[(4-アニリン-6-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)アミノ]メチル]ピリジン-2-イル)カルバマート塩酸塩 250mg を酢酸エチル 10.0ml に溶解し、これに 4M 塩酸酢酸エチル溶液 10.0ml を加え、室温にて 4 時間撹拌した。生じた淡黄色結晶をろ別

乾燥することにより、N-[(6-アミノリジン-2-イル)メチル]-N'-(4-フルオロフェニル)-N''-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン塩酸塩 190mg を淡黄色結晶として得た。

実施例 820

実施例 767 で合成した N-(4-フルオロフェニル)-N'-[[1-(4-メキシル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-N''-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン塩酸塩 360mg をトリフルオロ酢酸 5ml に溶解し、70℃にて終夜撹拌した。反応溶液を減圧留去したのち、酢酸エチル及び炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール(92:8)で溶出し、粗製物を得た。この粗製物を酢酸エチルに溶解し、これに 4M 塩酸酢酸エチル溶液を加え、生じた結晶をろ別乾燥することにより、N-(4-フルオロフェニル)-N'-フェニル-N''-[(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン塩酸塩 268mg を無色結晶として得た。

実施例 821

[(1-トリフル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]アミン 678mg をアセトニトリル 10.0ml に溶解し、これにジイソプロピルエチルアミン 0.52ml 及び参考例 1 で合成した 6-クロロ-N-(4-フルオロフェニル)-N'-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン 316mg を加え、80℃にて 3 日間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール(99:1)で溶出し、粗製物を得た。この粗製物を酢酸 9ml 及び水 1ml に溶解し、70℃にて 2 時間撹拌した。反応溶液を減圧留去したのち、酢酸エチル及び炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール(90:10)で溶出し、粗製物を得た。この粗製物を酢酸エチルに溶解し、これに 4M 塩酸酢酸エチル溶液を加え、生じた結晶をろ別乾燥することにより、N-(4-フルオロフェニル)-N'-(1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-N''-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン塩酸塩 306mg を無色結晶として得た。

以下に参考例及び実施例化合物の構造及び物性値を表 4 乃至 35 に示す。

また、前記実施例と同様にして下表 36 乃至 39 に示す化合物も合成できる。表中の記号 No は化合物番号を示す。

実施例 822

(試験法)

⁸⁶Rb イオン放出量を指標とした化合物の BEC1 阻害活性測定法

BEC1 のチキシル活性は、W099/37677 記載の方法に準じ、BEC1 発現細胞からの放射性同位元素 ⁸⁶Rb イオンの放出を指標として測定した。すなわち、⁸⁶Rb イオンを取り込ませた BEC1 発現細胞を 100 mM KCl で刺激した際に同細胞から放出される放射活性を BEC1 のチキシル活性とした。⁸⁶Rb イオンは、BEC1 安定発現細胞を ⁸⁶RbCl (0.5 μ Ci/ml) 存在下で培養 (3 時間, 37°C) することにより細胞に取り込ませ、HEPES 緩衝生理食塩水 (pH 7.4, 2.5 mM KCl) で 3 回洗浄することにより取り込まれなかった ⁸⁶Rb イオンを取り除いた。同細胞は、被検化合物を含む HEPES 緩衝生理食塩水で 15 分間室温下でインキュベートし、その後同化合物を含む 100 mM KCl 含有 HEPES 緩衝液 (pH 7.4) でさらに 5 分間室温下でインキュベートした。細胞外液を回収した後、残った細胞を 0.1 N NaOH で溶解し回収した。

細胞外液と細胞溶解液のチキシル放射活性をそれぞれ測定し、その合計を総放射活性とした。⁸⁶Rb イオン放出量は、総放射活性に対する細胞外液放射活性の百分率で表した。化合物存在下で得られた値を検査値、化合物非存在下で得られた値をコントロール値、100 mM KCl で刺激しなかった際に得られた値をブランク値とした。化合物の阻害作用は、阻害%すなわち (コントロール値-検査値) \times 100 / (コントロール値-ブランク値)、あるいは、阻害%から求めた IC₅₀ 値で表した。代表的な化合物の試験結果を下表 2 及び 3 に示した通り、当該化合物は BEC1 がんチキシル阻害作用を有することが確認された。

なお、BEC1 発現細胞は、チキニス・ハムスター卵巣細胞のジヒドロ葉酸レダクターゼ (dhfr) 欠損株を用いて W099/37677 記載の方法に準じて作成した BEC1 安定発現細胞を用いた。

【表 2】
試験結果

Ex	BEC1 IC ₅₀ (μ M)	Ex	BEC1 IC ₅₀ (μ M)	Ex	BEC1 IC ₅₀ (μ M)	Ex	BEC1 IC ₅₀ (μ M)	Ex	BEC1 IC ₅₀ (μ M)
1	0.084	20	0.32	36	0.48	741	0.52	779	0.70
4	0.079	21	0.59	37	0.26	742	1.4	780	0.34
7	0.39	22	0.19	38	0.18	743	0.10	789	9.5
8	0.29	23	0.24	39	0.66	744	0.085	790	4.7
9	0.052	24	0.48	40	0.63	747	3.6	791	2.2
11	0.43	32	0.24	41	0.40	764	0.047	794	3.1
12	0.29	33	0.97	45	0.22	771	0.25	795	0.24
13	0.18	35	0.24	46	0.49	773	1.5	796	0.17
14	0.39	25	0.11	47	0.72	774	0.55	797	0.65
16	0.36	28	0.39	48	0.29	775	0.11	801	0.25
17	0.29	29	0.35	49	0.14	776	0.14	808	0.42
18	1.1	30	0.073	50	0.49	777	0.21	819	1.4
19	1.3	31	0.49	740	4.9	778	0.45		

【表 3】
試験化合物の濃度が 3 μ M の時の阻害率を示す

Ex	%	Ex	%	Ex	%	Ex	%	Ex	%	Ex	%
52	31	83	23	134	51	187	31	432	40	609	10
53	59	95	10	167	29	200	50	449	12	623	11
54	64	96	23	169	33	213	59	495	37	671	25
62	44	99	36	176	34	215	29	500	31	673	27
64	19	123	44	182	45	227	33	504	22	723	40
66	34	130	22	183	33	247	10	531	15	725	18
76	49	132	21	185	35	428	17	602	11		

実施例 823

電気生理的手法を用いた、化合物による BEC1 電流阻害活性の評価

BEC1 発現細胞を whole-cell voltage-clamp 法により膜電位固定し、全細胞電流を測定した。細胞外液は 140mM NaCl, 5.4 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 0.8 mM MgCl₂, 15 mM Glucose, 10 mM HEPES (NaOH を添加し pH=7.4), 細胞内液 (パッチ電極液) は 125 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 11 mM EGTA, 10 mM HEPES (KOH を添加し pH=7.2) を用いた。

膜電位を-90 mV から 0 mV へ脱分極することにより、持続的な外向き電流が惹起される。この外向き電流の、薬剤非存在下での強度(コントロール値)と被検化合物投与時の電流強度(検査値)を比較することにより、阻害%[(検査値/コントロール値)×100]を求めた。

試験結果

その結果、実施例 13 の化合物では、1 μ M の濃度で、50%以上の阻害を示した。

実施例 824

トランスジェニックマウスの作成

<BEC1 過剰発現トランスジェニックマウス作成用導入遺伝子の構築>

配列番号 2 記載のアミノ酸配列を有する BEC1 過剰発現トランスジェニックマウスを作成するための導入遺伝子は、 α -カルシウムカルモジュリン依存性キナーゼ II 遺伝子のプロモーター領域の下流に 5' イントロンとポリ A 付加シグナルを持った、BEC1 cDNA(配列番号 1)をつないだ遺伝子からなっている。 α -カルシウムカルモジュリン依存性キナーゼ II のプロモーター領域は、C57BL/6 マウスのゲノム DNA を鋳型とした PCR によって互いにオーバーラップする部分を持つ 2 断片として取得した。C57BL/6 マウスのゲノム DNA は、同マウスの血液からゲノム DNA 抽出キット(QIAamp DNA Blood Midi Kit, QIAGEN 社)を用いて精製した。プライマーは遺伝子データベース GenBank に登録されている配列(Accession No. AJ222796)をもとに設計した。フォワードプライマーとして配列番号 3 で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドを使用し、リバースプライマーとして配列番号 4 で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドを用いて 4.6 kb の遺伝子断片を得た。前記フォワードプライマーの 5' 末端側には AatII 認識配列が付加してある。また、フォワードプライマーとして配列番号 5 で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドを使用し、リバースプライマーとして配列番号 6 で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドを用いて 3.7 kb の遺伝子断片を得た。前記リバースプライマーの 5' 末端側には SalI 認識配列が付加してある。それぞれの PCR は、DNA ポリメラーゼ(Pfu Turbo, Stratagene 社)を用いて 99°C(1 分)熱変性後、99°C(15 秒)、58°C(15 秒)、75°C(10 分)を 45 サイクル、あるいは 95°C(1 分)熱変性後、95°C(15 秒)、62°C(15 秒)、75°C(8 分)を 40 サイクル実施し、得られた遺伝子断片は、クローニングベクター(pCR-XL-TOP0 plasmid, Invitrogen 社)にクローニングした。4.6-kb 断片と 3.7-kb 断片のオーバーラップする部分には内在

性の XmaI 認識配列が存在する。4.6-kb 断片を制限酵素 AatII および XmaI で消化し、3.7-kb 断片を制限酵素 XmaI および SalI で消化した。得られた各断片をライゲーションし、AatII および SalI 認識配列を利用してプラスミド pUC18 (東洋紡績社) にクローニングした。以上の操作により目的の α -カルシウムカルモジユリン依存性セー II プロモーター領域が得られた。一方、BEC1 cDNA (配列番号 1) は、5' イントロンとポリ A 付加シグナルを含んだ断片として、カリウム塩発現ベクター pME-E1 (WO 99/37677 に記載) を鋳型として PCR により取得した。フォワードプライマーとして配列番号 7 で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドを、リバースプライマーとして配列番号 8 で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドを、それぞれ 5' イントロンの上流配列とポリ A 付加シグナルの下流配列から設計した。

前記フォワードプライマーには SalI 認識配列を、リバースプライマーには KpnI, NotI 認識配列を付加してある。PCR は DNA ポリメラーゼ (Pfu Turbo, Stratagene 社) を用いて 96°C (1 分) 熱変性後、96°C (15 秒), 60°C (15 秒), 75°C (8 分) を 30 サイクル実施した。得られた 3.7-kb 断片は、クローニングベクター (pCR-XL-TOPO plasmid, Invitrogen 社) にクローニングした。同断片は SpeI 認識配列および KpnI 認識配列を利用してプラスミド pUC18 (東洋紡績社) にサブクローニングし、さらにその上流に AatII 認識配列および SalI 認識配列を利用して前記 α -カルシウムカルモジユリン依存性セー II のプロモーター領域をサブクローニングした。以上の操作により最終的な BEC1 過剰発現トランスジェニックマウス作成用導入遺伝子 (12 kb) を持つプラスミド (pCM-E1 plasmid と命名した) が得られた。

<BEC1 過剰発現トランスジェニックマウスの作製および同定>

BEC1 過剰発現トランスジェニックマウス作製用導入遺伝子 (12 kb) は、pCM-E1 から AatII および NotI 制限酵素を用いて切り出した後単離精製した。得られた同遺伝子を C57BL/6 と DBA2 マウスの F1 交雑マウスの受精卵 283 個にマイクロインジェクションした後、同受精卵を仮親 ICR マウスの卵管に移植した (Hogan, B. et al. (1986). Manipulating the mouse embryo: a laboratory manual, Plainview, New York: Cold Harbor Press)。妊娠マウスを自然分娩させ、得られた仔マウス 81 匹についてトランスジェニックマウスの同定を行った。

トランスジェニックマウスを同定するため、仔マウスの尻尾より単離したゲノム DNA を鋳型として PCR を行った。ゲノム DNA はマウスの尻尾からゲノム DNA 抽出キット (MagExtractor -Genome-, 東洋紡績社) を用いて精製した。BEC1 cDNA 配列 (配列番号 1) よりフォワードプライマーとして配列番号 9 で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチド、リバースプライマーとして配列番号 10 で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドを設計し、これを用いて PCR を行くと、導入遺伝子からは 245-bp 断片が、マウスゲノム DNA からはマウス BEC1 が 93-bp イントロンを含んだ 338-bp 断片として増幅される。同プライマーを用いて、得られた仔マウス由来ゲノム DNA について PCR を行った。

PCR は DNA ポリメラーゼ (AmpliTaq, Roche 社) を用いて、94°C (1 分) 熱変性を行った後、94°C (15 秒)、60°C (15 秒)、72°C (30 秒) を 35 サイクル実施した。その結果、仔マウス 81 匹中 16 匹がトランスジェニックマウスであることが同定された。

<BEC1 mRNA の定量>

導入された遺伝子が実際に機能し BEC1 mRNA が過剰発現していることを確認するため、トランスジェニックマウスの脳での BEC1 mRNA の発現を解析した。脳摘出用の F1 マウスを得るため、トランスジェニックマウス 16 匹のうち 11 匹について C57BL/6 マウスと交配させた。その結果、5 匹のトランスジェニックマウスにおいて F1 マウスへの導入遺伝子の伝播が確認された。得られた F1 トランスジェニックマウス (4 週齢) から前脳と小脳を摘出し、それぞれ RNA を単離した。

各 RNA はゲノム DNA の混入を防ぐため DNase (Promega 社) で消化した。得られた RNA 中の BEC1 mRNA コピー数を PRISM7700 (ABI 社) と蛍光試薬 SYBR Green (Molecular Probes 社) を用いたリアルタイム PCR により定量した。リアルタイム PCR の鋳型として、各 RNA から逆転写酵素-ポリメラーゼ連鎖反応キット (Advantage RT-for-PCR kit, クロネック社) により合成した一本鎖 cDNA を用いた。フォワードプライマーとして配列番号 11 で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチド、リバースプライマーとして配列番号 12 で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドを、導入遺伝子であるヒト BEC1 とラットおよびマウスの BEC1 に共通する配列から設計した。

リアルタイム PCR の結果、5 系統のトランスジェニックマウスのうち 3 系統 (# 6-5, # 7-7, # 9-5) に野生型の約 10 倍の前脳選択的な BEC1 mRNA 過剰発現が認められた。系統 #9-5 を選択し、さらに脳各部位 (大脳皮質、海馬、線条体、視床下部、視床、中脳、脳幹、小脳) の BEC1 mRNA

発現量を野生型マウスとトランスジェニックマウスで比較した。その結果、トランスジェニックマウスでの BEC1 mRNA 過剰発現は、野生型でも発現の認められた大脳皮質、海馬、線条体において顕著であることが確認された。

実施例 825

〈BEC1 過剰発現トランスジェニックマウスのモリス式水迷路試験における学習行動解析〉

BEC1 過剰発現の学習行動に与える作用を解析するため、# 9-5 系統のトランスジェニックマウスと野生型マウスのモリス式水迷路における学習行動を比較した。

生後 10 週齢オスのトランスジェニックマウス(12 匹)と野生型マウス(15 匹)を用いた。直径 100cm の円形のプールに絵の具を用いて白濁させた水をはり、水面下 5mm の位置に直径 10cm の円形のプラットフォームを設置した。実験時の室温および水温は 23°C であった。プールに入れたマウスの水泳の軌跡を水迷路画像解析装置(NIH image-小原医科産業)によって記録解析し、プラットフォームへの到達時間、プールを 4 分割したときの各領域への滞在時間を測定した。トレーニングの 1 試行は 70 秒とし、1 日 3 試行のトレーニングを 5 日間行った。トレーニング初日のプラットフォーム到達所要時間は両群ともほぼ同じ値であったが、トレーニング開始 3 日目以降はトランスジェニックマウスの所要時間は野生型よりも延長された。トレーニング最終日には、プラットフォーム到達所要時間(平均値±標準誤差)は野生型 6.9 ± 1.0 秒に対しトランスジェニックマウス 18.1 ± 6.4 秒となり統計的に有意な差が認められた($p < 0.05$: 二元配置分散分析)。

トレーニング終了後、プラットフォームを除去したプールに 40 秒間マウスを入れ、マウスのプラットフォーム存在領域に滞在する時間を測定した。その結果、トランスジェニックマウスの滞在時間は野生型よりも統計的に有意に短かった($p < 0.01$: Student t 検定)。

以上の結果は、トランスジェニックマウスではプラットフォーム位置の記憶学習が低下していることを示す。

実施例 826

〈BEC1 過剰発現トランスジェニックマウスの受動的回避試験における学習行動解析〉

生後8週齢マスの#9-5系統トランスジェニックマウス(6匹)と野生型マウス(8匹)を用いた。マウス用明暗実験装置(小原医科産業)の明箱部分にマウスを入れ、マウスが暗箱に進入した時点で60V・2秒間の定電圧刺激を与えた。24時間後に再びマウスを明箱に入れ、この時の暗箱進入潜時を測定した。

その結果、トランスジェニックマウスの暗箱進入潜時は167秒(中央値)であり野生型マウスの600秒(中央値)に比べ有意に短かった($p < 0.05$: Wilcoxon rank sum test)。

トランスジェニックマウスでは暗箱に関連づけられた電気刺激を学習する能力が低下していることが示された。

実施例827

電撃痙攣ショック(ECS)誘発学習障害(マウス受動回避反応試験)

既報(Eur J Pharmacology, 321: 273-278, 1997)を参考に以下のように評価を行った。
動物: ddY系雄性マウス(SLC、訓練時5週齢)を用いた。1群31-32匹とした。

<実験手順>

薬剤調製

評価化合物は生理食塩水中に0.5%となるようメチルロースを溶解した溶液(以下、0.5%メチルロース溶液)に懸濁した。投与容量は体重1kg当たり10mlとした。評価化合物の偽薬として体重1kg当たり10mlの0.5%メチルロース溶液(以下、Vehicle)を投与した。

訓練

- (1) 実験1日目にマウスを実験室に1時間以上放置した。
- (2) マウスを受動回避反応試験実験装置の明室に入れ、30秒間放置した。その後、キートン7をはずした。マウスが暗室に入ると電気ショック(intensity 60V, delay 1sec, duration 3 sec)を受けて明室に戻ってきたらキートン7をしめ、明室に30秒間放置した。
- (3) マウスを取り出し、素早く(1分以内)角膜電極をつけ、電撃痙攣ショック(ECS, 50Hz, interval 20 ms, duration 10 ms, amplitude 20 mA, gate 1 sec)を与えた。
- (4) 評価化合物を腹腔内投与した。
- (5) ホームケージに戻した。

(6) 訓練終了後、60分間以上実験室に放置し、その後飼育室に戻した。

試験(訓練の24時間後)

(1) 実験室に1時間以上動物を放置した。

(2) マウスを明室に入れ、30秒間放置した後、ギ・ロント・7をはずした。

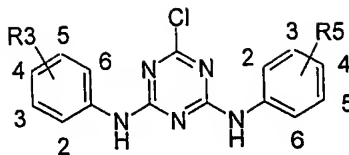
(3) ギ・ロント・7を外してからマウスが暗室のセンサーを横切るまでの時間 (step-through latency) を記録した。最長測定時間は600秒とした。

(4) step-through latencyを学習形成の指標として採用した。評価化合物の学習障害改善作用は(ECS負荷+Vehicle投与)群と(ECS負荷+評価化合物投与)群との多群間で両側Steel検定による比較に基づいて判定した。 $p < 0.05$ で有意な差があると判定した。

実施例744で示される化合物を腹腔内投与した場合の最小有効用量は3mg/kgであった。

以上の結果、代表的な化合物として実施例744に示す化合物が、BEC1 カルシウム拮抗阻害活性を有し、かつマウス受動的回避学習試験において電撃痙攣(ECS)で誘発される学習障害を改善する作用を示すことが確認された。

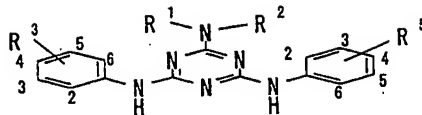
【表 4】



(上記式中の数字 2 乃至 6 は基 R^3 及び R^5 それぞれの結合位置を示す。)

Ref	R^3	R^5	DATA: (MS)
1	H	4-F	316 ($M^+ + 1$)
2	H	4-CF ₃	366 ($M^+ + 1$)
3	H	3-F	316 ($M^+ + 1$)
4	H	3, 4-diF	334 ($M^+ + 1$)
5	H	4-F, 3-Me	330 ($M^+ + 1$)
6	4-Me	4-F	330 ($M^+ + 1$)
7	4-MeO	4-F	346 ($M^+ + 1$)
8	4-Cl	4-F	350 ($M^+ + 1$)
9	4-CF ₃	4-F	384 ($M^+ + 1$)
10	3-F	4-F	334 ($M^+ + 1$)
11	3-Me	4-F	330 ($M^+ + 1$)
12	3-MeO	4-F	346 ($M^+ + 1$)

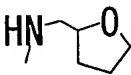
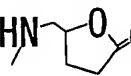
【表5】



(上記式中の数字2乃至6は基 R^3 及び R^5 それぞれの結合位置を示す。)

Ex	R^1-N-R^2	R^3	R^5	塩/付着溶媒	DATA
1	Py-4-ylCH ₂ NH-	H	H	free	m.p.: 159-160 ¹ H-NMR: 4.64 (2H, d, J=6.4Hz), 5.50-5.60 (1H, m), 6.93 (2H, s), 7.02-7.10 (2H, m), 7.24-7.35 (6H, m), 7.40-7.61 (4H, m), 8.55-8.58 (2H, m) / CDCl ₃
2	Py-3-ylCH ₂ NH-	H	H	1.9HCl 0.7H ₂ O	m.p.: 180-182 ¹ H-NMR: 4.75 (2H, d, J=4.4Hz), 7.04-7.20 (2H, m), 7.23-7.42 (4H, m), 7.43-7.80 (4H, m), 8.05 (1H, dd, J=5.9Hz, 7.8Hz), 8.33-8.67 (1H, m), 8.85 (1H, d, J=5.4Hz), 8.90-9.20 (2H, m) / DMSO-d ₆
3	Py-2-ylCH ₂ NH-	H	H	free	m.p.: 125-127 ¹ H-NMR: 4.75 (2H, d, J=5.9Hz), 7.04 (2H, t, J=7.5Hz), 7.14-7.16 (2H, m), 7.25-7.31 (4H, m), 7.36 (1H, d, J=7.5Hz), 7.50-7.58 (4H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 8.02 (1H, brs), 8.51 (1H, d, J=4.8Hz) / CDCl ₃
4	2-FPy-4-ylCH ₂ NH-	H	H	HCl	m.p.: 202-203 ¹ H-NMR: 4.63 (2H, s), 6.98-7.40 (8H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.61-7.78 (2H, m), 8.21 (1H, d, J=5.4Hz), 8.75 (1H, brs), 10.02 (1H, brs), 10.20 (1H, brs) / DMSO-d ₆
5	2-ClPy-4-ylCH ₂ NH-	H	H	HCl 0.1H ₂ O	m.p.: 201-204 ¹ H-NMR: 4.61 (2H, s), 7.02-7.19 (2H, m), 7.26 (2H, t, J=7.4Hz), 7.26-9.80 (8H, m), 8.38 (1H, d, J=5.4Hz), 8.96 (1H, brs), 10.21 (1H, brs), 10.46 (1H, brs) / DMSO-d ₆
6	2-iPrPy-4-ylCH ₂ NH-	H	H	2HCl	m.p.: 185-187 ¹ H-NMR: 1.34 (6H, d, J=6.8Hz), 3.32-3.50 (1H, m), 4.73-7.87 (2H, m), 6.80-7.15 (2H, m), 7.16-7.28 (2H, m), 7.30-7.40 (4H, m), 7.41-7.57 (2H, m), 7.61-7.78 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=5.9Hz), 8.93 (1H, brs), 10.09 (1H, brs), 10.34 (1H, brs) / DMSO-d ₆
7	BzINH-	H	H	HCl 0.2H ₂ O	m.p.: 178-180 ¹ H-NMR: 4.60 (2H, brs), 7.05-7.10 (2H, m), 7.25-7.43 (8H, m), 7.53-7.75 (4H, m), 9.15 (1H, brs), 10.39 (1H, brs), 10.64 (1H, brs) / DMSO-d ₆
8	4-FPhCH ₂ NH-	H	H	HCl	m.p.: 188-190 ¹ H-NMR: 4.57 (2H, brs), 7.09-7.22 (4H, m), 7.25-7.50 (6H, m), 7.52-7.75 (4H, m), 9.14 (1H, brs), 10.40 (1H, brs), 10.64 (1H, brs) / DMSO-d ₆
9		H	H	0.4AcOEt	m.p.: 81-83 ¹ H-NMR: 4.63 (2H, d, J=5.9Hz), 5.47-5.55 (1H, m), 6.25 (1H, dd, J=1.1Hz, 3.2Hz), 6.32 (1H, dd, J=1.6Hz, 3.2Hz), 6.97 (2H, brs), 7.05 (2H, t, J=7.5Hz), 7.27-7.34 (4H, m), 7.36-7.37 (1H, m), 7.50-7.62 (4H, m) / CDCl ₃
10		H	H	HCl	m.p.: 165-167 ¹ H-NMR: 2.25 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.0Hz), 6.15-6.35 (1H, m), 7.05-7.20 (2H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 7.55-7.80 (4H, m), 8.87 (1H, brs), 10.10-10.70 (2H, m) / DMSO-d ₆
11		H	H	HCl	m.p.: 188-190 ¹ H-NMR: 4.75 (2H, brs), 6.97-7.02 (1H, m), 7.05-7.40 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=4.9Hz), 7.58-7.78 (4H, m), 9.12 (1H, brs), 10.40 (1H, brs), 10.58 (1H, brs) / DMSO-d ₆

【表6】
(表5の続き)

12	Py-4-yl(CH ₂) ₂ NH-	H	H	free	m. p. : 228-229 ¹ H-NMR: 2.93 (2H, t, J=7Hz), 3.69-3.74 (2H, m), 5.10 (1H, brs), 6.79 (1H, brs), 6.88 (1H, brs), 7.07 (2H, t, J=7.5Hz), 7.16 (2H, d, J=5.9Hz), 7.30-7.34 (4H, m), 7.50-7.65 (4H, m), 8.53-8.54 (2H, m) / CDCl ₃
13	iPrNH-	H	H		公知物
14	PenNH-	H	H	free	m. p. : 78-81 ¹ H-NMR: 0.91 (3H, t, J=7Hz), 1.31-1.40 (4H, m), 1.56-1.63 (2H, m), 3.41 (2H, q, J=7Hz), 5.10-5.18 (1H, m), 7.02-7.07 (4H, m), 7.28-7.32 (4H, m), 7.53-7.65 (4H, m) / CDCl ₃
15	cPrCH ₂ NH-	H	H	HCl	m. p. : 197-199 ¹ H-NMR: 0.26-0.32 (2H, m), 0.44-0.54 (2H, m), 1.04-1.16 (1H, m), 3.22-3.32 (2H, m), 7.07-7.21 (2H, m), 7.28-7.43 (4H, m), 7.50-7.80 (4H, m), 8.73 (1H, brs), 10.10-10.90 (2H, m) / DMSO-d ₆
16	HCCCH ₂ NH-	H	H	HCl	m. p. : 195-197 ¹ H-NMR: 3.25 (1H, s), 4.16 (2H, s), 7.05-7.17 (2H, m), 7.28-7.40 (4H, m), 7.60-7.80 (4H, m), 8.65 (1H, brs), 10.10-10.45 (2H, m) / DMSO-d ₆
17	MeO(CH ₂) ₂ NH-	H	H	free	m. p. : 128-129 ¹ H-NMR: 3.39 (3H, s), 3.59 (2H, t, J=4.3), 3.63-3.67 (2H, m), 6.18 (1H, brs), 7.01-7.07 (3H, m), 7.19 (1H, brs), 7.29-7.33 (4H, m), 7.51-7.64 (4H, m) / CDCl ₃
18	MeO(CH ₂) ₃ NH-	H	H	HCl	m. p. : 154-155 ¹ H-NMR: 1.76-1.87 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.37-3.45 (4H, m), 7.05-7.20 (2H, m), 7.27-7.42 (4H, m), 7.50-7.80 (4H, m), 8.50 (1H, s), 10.10-10.64 (2H, m) / DMSO-d ₆
19	MeS(CH ₂) ₃ NH-	H	H	HCl	m. p. : 162-163 ¹ H-NMR: 1.79-1.90 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=7.3Hz), 3.38-3.52 (2H, m), 7.06-7.20 (2H, m), 7.26-7.44 (4H, m), 7.53-7.82 (4H, m), 8.66 (1H, brs), 10.10-10.80 (2H, m) / DMSO-d ₆
20		H	H	free	m. p. : 149-150 ¹ H-NMR: 1.62-1.71 (1H, m), 1.86-2.04 (3H, m), 3.47-3.54 (1H, m), 3.66-3.72 (1H, m), 3.74-3.80 (1H, m), 3.88-3.94 (1H, m), 4.08-4.14 (1H, m), 6.28 (1H, brs), 7.03-7.08 (3H, m), 7.28-7.37 (5H, m), 7.50-7.63 (4H, m) / CDCl ₃
21	HO(CH ₂) ₃ NH-	H	H	HCl	m. p. : 191-192 ¹ H-NMR: 1.69-1.79 (2H, m), 3.38-3.55 (4H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.26-7.43 (4H, m), 7.50-7.85 (4H, m), 8.60 (1H, brs), 10.10-10.75 (2H, m) / DMSO-d ₆
22	HO(CH ₂) ₅ NH-	H	H	free	m. p. : 118-119 ¹ H-NMR: 1.42-1.49 (2H, m), 1.58-1.67 (6H, m), 3.40-3.46 (2H, m), 3.65 (2H, t, J=6.4), 5.16 (1H, s), 6.98-7.07 (4H, m), 7.29-7.33 (4H, m), 7.50-7.64 (4H, m) / CDCl ₃
23	HO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH-	H	H	HCl	m. p. : 167-169 ¹ H-NMR: 3.46-3.62 (8H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 7.30-7.40 (4H, m), 7.60-7.75 (4H, m), 8.47 (1H, brs), 10.15-10.70 (2H, m) / DMSO-d ₆
24		H	H	HCl H ₂ O	m. p. : 138-140 ¹ H-NMR: 4.24-4.30 (1H, m), 4.33-4.45 (1H, m), 4.50-5.00 (4H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.25-7.35 (4H, m), 7.60-7.75 (4H, m), 8.17 (1H, brs), 9.70-9.95 (2H, m) / DMSO-d ₆
25	Py-4-ylCH ₂ NH-	4-F	4-F	1.8HCl H ₂ O	m. p. : 191-193 ¹ H-NMR: 4.80 (2H, s), 6.98-7.30 (6H, m), 7.31-7.95 (6H, m), 8.03 (2H, d, J=5.9Hz), 8.70-9.00 (3H, m), 9.75-10.95 (2H, m) / DMSO-d ₆
26	Py-3-ylCH ₂ NH-	4-F	4-F	1.8HCl 0.8H ₂ O	m. p. : 208-210 ¹ H-NMR: 4.62-4.84 (2H, m), 4.05-7.28 (4H, m), 7.33-7.83 (4H, m), 8.06 (1H, dd, J=5.8Hz, 7.9Hz), 8.57 (1H, brs), 8.85 (1H, d, J=5.9Hz), 8.96 (1H, brs), 9.77-10.85 (2H, m) / DMSO-d ₆

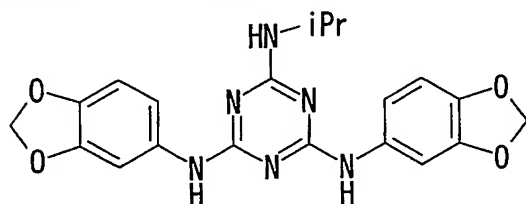
【表 7】
(表 6 の続き)

27	Py-2-ylCH ₂ NH-	4-F	4-F	2HCl	m. p. :175-176 ¹ H-NMR: 4.88 (2H, d, J=4.9Hz), 7.00-7.29 (4H, m), 7.30-7.98 (6H, m), 8.43 (1H, t, J=7.8Hz), 8.62 (1H, brs), 8.82 (1H, d, J=5.4Hz), 9.70-10.40 (2H, m) / DMSO-d ₆
28	BzINH-	4-F	4-F	HCl 0.7H ₂ O	m. p. :176-178 ¹ H-NMR: 4.57 (2H, brs), 7.08-7.31 (5H, m), 7.32-7.42 (4H, m), 7.46-7.77 (4H, m), 9.06 (1H, brs), 10.33 (1H, brs), 10.59 (1H, brs) / DMSO-d ₆
29	4-FPhCH ₂ NH-	4-F	4-F	HCl	m. p. :166-167 ¹ H-NMR: 4.54 (2H, brs), 7.08-7.26 (6H, m), 7.32-7.48 (2H, m), 7.50-7.80 (4H, m), 8.92 (1H, brs), 9.85-10.75 (2H, m) / DMSO-d ₆
30		4-F	4-F	HCl	m. p. :179-180 ¹ H-NMR: 4.55 (2H, s), 6.26-6.47 (2H, m), 7.10-7.24 (4H, m), 7.51-7.79 (5H, m), 8.65 (1H, brs), 9.80-10.55 (2H, m) / DMSO-d ₆
31		4-F	4-F	HCl	m. p. :180-182 ¹ H-NMR: 4.73 (2H, brs), 6.94-7.02 (1H, m), 7.05-7.26 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=4.9Hz), 7.52-7.78 (4H, m), 8.97 (1H, brs), 10.10-10.72 (2H, m) / DMSO-d ₆
32	iPrNH-	4-F	4-F	HCl	m. p. :186-188 ¹ H-NMR: 1.21 (6H, d, J=6.4Hz), 3.97-4.33 (1H, m), 7.10-7.30 (4H, m), 7.43-7.87 (4H, m), 8.58 (1H, brs), 9.98-11.03 (2H, m) / DMSO-d ₆
33	PenNH-	4-F	4-F	HCl H ₂ O	m. p. :170-171 ¹ H-NMR: 0.88 (3H, t, J=6.9Hz), 1.20-1.40 (4H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 3.34 (2H, s), 7.08-7.30 (4H, m), 7.45-7.85 (4H, m), 8.61 (1H, brs), 9.90-11.00 (2H, m) / DMSO-d ₆
34	cPrCH ₂ NH-	4-F	4-F	HCl 0.7H ₂ O	m. p. :184-186 ¹ H-NMR: 0.20-0.36 (2H, m), 0.40-0.57 (2H, m), 0.98-1.21 (1H, m), 3.36 (2H, s), 7.07-7.30 (4H, m), 7.35-7.85 (4H, m), 8.79 (1H, brs), 10.45 (1H, brs), 10.71 (1H, brs) / DMSO-d ₆
35	MeO(CH ₂) ₂ NH-	4-F	4-F	HCl	m. p. :175-176 ¹ H-NMR: 3.29 (3H, s), 3.48-3.56 (4H, m), 7.11-7.26 (4H, m), 7.46-7.78 (4H, m), 8.54 (1H, brs), 10.20-10.80 (2H, m) / DMSO-d ₆
36		4-F	4-F	HCl 1.4H ₂ O	m. p. :171-174 ¹ H-NMR: 1.51-1.65 (1H, m), 1.73-2.04 (3H, m), 3.30-3.52 (2H, m), 3.58-3.80 (1H, m), 3.82-3.87 (1H, m), 3.95-4.07 (1H, m), 7.09-7.28 (4H, m), 7.46-7.81 (4H, m), 8.60 (1H, brs), 9.95-11.00 (2H, m) / DMSO-d ₆
37	HO(CH ₂) ₅ NH-	4-F	4-F	HCl	m. p. :162-163 ¹ H-NMR: 1.29-1.40 (2H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 1.51-1.63 (2H, m), 3.29-3.44 (4H, m), 7.03-7.27 (4H, m), 7.52-7.79 (4H, m), 8.62 (1H, brs), 10.20-10.76 (2H, m) / DMSO-d ₆
38	HO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH-	4-F	4-F	HCl	m. p. :151-152 ¹ H-NMR: 3.40-3.67 (8H, m), 7.10-7.28 (4H, m), 7.36-7.90 (4H, m), 8.65 (1H, brs), 9.95-11.05 (2H, m) / DMSO-d ₆
39	iPrNH-	4-MeO	4-MeO	HCl	m. p. :188-190 ¹ H-NMR: 1.21 (6H, d, J=5.8Hz), 3.75 (6H, s), 6.77-7.05 (4H, m), 7.30-7.67 (4H, m), 8.70 (1H, brs), 9.75-11.15 (2H, m) / DMSO-d ₆
40	iPrNH-	3-MeO	3-MeO	HCl	m. p. :180-182 ¹ H-NMR: 1.23 (6H, d, J=6.8Hz), 3.74 (6H, s), 4.10-4.23 (1H, m), 6.64-6.81 (2H, m), 7.10-7.52 (6H, m), 8.65 (1H, brs), 10.00-11.05 (2H, m) / DMSO-d ₆

【表 8】
(表 7 の続き)

42	iPrNH-	4-NO ₂	4-NO ₂	0.1 AcOEt	m. p. : 287-288 ¹ H-NMR: 1.22 (6H, d, J=6.9Hz), 4.14-4.26 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=7.8Hz), 8.06-8.23 (8H, m), 9.88 (1H, s), 10.00 (1H, s) / DMSO-d ₆
43	iPrNH-	4-CF ₃	4-CF ₃	AcOEt	m. p. : 176-177 ¹ H-NMR: 1.20 (6H, d, J=6.9Hz), 4.12-4.23 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=7.9Hz), 7.55-7.65 (4H, m), 8.05 (4H, d, J=7.8Hz), 9.45 (1H, s), 9.59 (1H, s) / DMSO-d ₆
44	iPrNH-	4-CN	4-CN	0.4 AcOEt	m. p. : 241-242 ¹ H-NMR: 1.20 (6H, d, J=6.8Hz), 4.11-4.24 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 7.66-7.76 (4H, m), 7.98-8.10 (4H, m), 9.62 (1H, s), 9.73 (1H, s) / DMSO-d ₆
45	iPrNH-	H	4-F	HCl	m. p. : 205-206 ¹ H-NMR: 1.22 (6H, d, J=6.4Hz), 4.02-4.28 (1H, m), 7.07-7.27 (3H, m), 7.29-7.45 (2H, m), 7.46-7.85 (4H, m), 8.75 (1H, brs), 10.10-11.25 (2H, m) / DMSO-d ₆
46	iPrNH-	H	4-Cl	HCl	m. p. : 201-203 ¹ H-NMR: 1.22 (6H, d, J=6.4Hz), 4.00-4.30 (1H, m), 7.08-7.23 (1H, m), 7.32-7.47 (4H, m), 7.52-7.85 (4H, m), 8.69 (1H, brs), 10.15-11.15 (2H, m) / DMSO-d ₆
47	iPrNH-	H	4-Me	1.5HCl	m. p. : 194-195 ¹ H-NMR: 1.22 (6H, d, J=6.4Hz), 2.30 (3H, s), 4.00-4.32 (1H, m), 7.06-7.26 (3H, m), 7.27-7.84 (6H, m), 8.82 (1H, brs), 10.55 (1H, brs), 10.94 (1H, brs) / DMSO-d ₆
48	iPrNH-	H	4-MeO	1.2HCl 0.2H ₂ O	m. p. : 174-177 ¹ H-NMR: 1.22 (6H, d, J=6.3Hz), 3.76 (3H, s), 4.00-4.25 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.06-7.22 (1H, m), 7.25-7.80 (6H, m), 8.77 (1H, brs), 9.90-11.20 (2H, m) / DMSO-d ₆
49	iPrNH-	H	4-CF ₃	HCl	m. p. : 198-200 ¹ H-NMR: 1.24 (6H, d, J=6.3Hz), 4.06-4.26 (1H, m), 7.07-7.22 (1H, m), 7.32-7.45 (2H, m), 7.69 (4H, d, J=8.3Hz), 7.86-8.04 (2H, m), 8.63 (1H, brs), 10.17-11.15 (2H, m) / DMSO-d ₆
50	iPrNH-	H	3-Me	HCl 0.1H ₂ O	m. p. : 182-184 MS: 335 (M ⁺ +1) ¹ H-NMR: 1.23 (6H, d, J=6.3Hz), 2.31 (3H, s), 4.00-4.30 (1H, m), 6.88-7.05 (1H, m), 7.05-7.80 (8H, m), 8.61 (1H, brs), 9.90-11.05 (2H, m) / DMSO-d ₆

実施例 4 1 の化合物



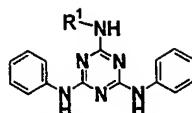
DATA

1 塩酸塩

m. p. : 184-186

¹H-NMR: 1.20 (6H, d, J=6.8Hz), 3.85-4.40 (1H, m), 6.02 (4H, s), 6.77-7.07 (4H, m), 7.10-7.55 (2H, m), 8.55 (1H, brs), 9.85-10.85 (2H, m) / DMSO-d₆

【表 9】



Ex	R ¹	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R ¹	MASS	HPLC rt(min)
51	4-FPhCH ₂ -	387	2.77	67		455	3.16
52	Me	293	2.26	68		416	2.16
53	Et	307	2.40	69		430	2.20
54	Pr	321	2.57	70		445	2.15
55	iPr	321	2.56	71		432	2.10
56	Bu	335	2.75	72		363	2.17
57	iBu	349	2.91	73		438	2.38
58	Pen	349	2.93	74		438	2.38
59	1-Me-Hex	377	3.18	75		527	2.93
60	1-Pr-Bu	377	3.12	76		395	2.63
61	Tetradecyl	475	4.02	77		418	1.99
62	cPr	319	2.41	78		432	2.09
63	Bzl-N-	424	2.13	79		447	1.99
64	cPen	347	2.76	80		434	1.99
65	Me ₂ N	390	2.12	81	cHex	361	2.91
66	MeS	393	2.84	82	Me ₂ N	404	2.27

【表 10】
(表 9 の続き)

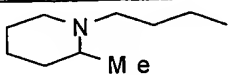
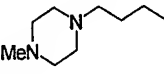
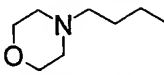
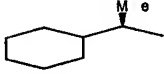
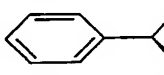
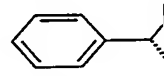
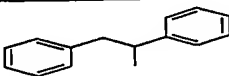


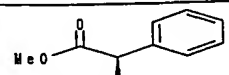
Ex	R ¹	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R ¹	MASS	HPLC rt(min)
83	2-HOcHex	377	2.55	100		389	3.15
84		430	2.27	101		364	2.01
85		444	2.35	102		390	2.00
86		459	2.30	103		438	2.26
87		446	2.28	104		404	2.08
88		377	2.35	105		452	2.37
89		417	3.42	106		419	1.98
90		403	3.31	107		481	2.48
91		402	2.25	108		499	2.55
92		452	2.25	109		482	2.09
93		434	2.74	110		495	2.34
94	cHep	375	3.03	111		406	2.00
95		390	2.37	112		337	2.24
96		390	2.36	113		420	2.09
97	cOct	389	3.16	114		421	3.13
98		350	2.09	115		392	2.69
99	EtO-CO(Me)CH-	379	2.66	116	(HOCH ₂) ₂ CH-	353	2.01

【表 11】
(表 10 の続き)

Ex	R ¹	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R ¹	MASS	HPLC rt(min)
117		381	2.27	136		363	2.43
118		456	2.63	137		415	3.34
119		496	2.65	138		486	2.39
120		511	2.54	139	$\text{Et}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2^-$	378	1.91
121		498	2.60	140	$\text{iPr}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2^-$	406	2.06
122		351	2.39	141		376	1.88
123	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2^-$	319	2.48	142		424	2.16
124	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2^-$	317	2.39	143		390	1.88
125		521	2.59	144		390	1.97
126	2-HOPr	337	2.22	145		392	1.86
127	$\text{HOCH}_2(\text{HO})\text{CHCH}_2^-$	353	2.06	146	$\text{AcNH}(\text{CH}_2)_2^-$	364	2.15
128	$\text{Me}_2\text{NCH}_2(\text{Me})_2\text{CCH}_2^-$	392	1.97	147	$\text{Et}(3\text{-MePh})\text{N}(\text{CH}_2)_2^-$	440	2.65
129	$\text{HOCH}_2(\text{Me})_2\text{CCH}_2^-$	365	2.45	148	$\text{MeO}(\text{CH}_2)_2^-$	337	2.32
130	$\text{H}_2\text{NCOCH}_2^-$	336	2.01	149	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2^-$	367	2.18
131	4-NCPHnHCOCH_2^-	437	2.50	150	$\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3^-$	393	2.62
132	$\text{EtO}_2\text{CCH}_2^-$	365	2.50	151	$\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3^-$	364	1.84
133	$\text{tBuO}_2\text{CCH}_2^-$	393	2.80	152	$\text{Et}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3^-$	392	1.91
134	cPr-CH_2^-	333	2.60	153		390	1.93
135		390	1.95	154		404	2.29

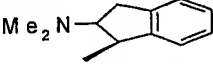
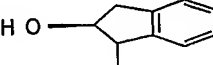
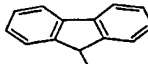
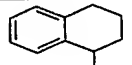
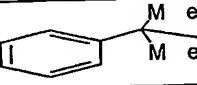
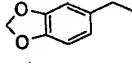
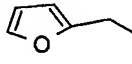
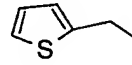
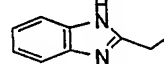
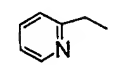
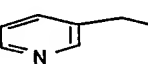
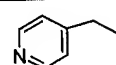
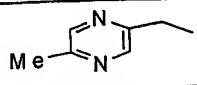
【表 12】

(表 11 の続き)

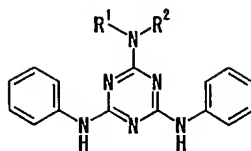
Ex	R ¹	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R ¹	MASS	HPLC rt(min)
155		418	2.02	179	3-O ₂ NPhCH ₂ -	414	2.71
156		419	1.83	180	3-CF ₃ PhCH ₂ -	437	3.03
157		406	1.89	181	3-MeOPhCH ₂ -	399	2.71
158	HO(CH ₂) ₃ -	337	2.18	182	4-ClPhCH ₂ -	403	2.94
159	MeO(CH ₂) ₃ -	351	2.43	183	4-BrPhCH ₂ -	448	2.99
160	MeS(CH ₂) ₃ -	367	2.65	184	4-CF ₃ PhCH ₂ -	437	3.04
161	HO(CH ₂) ₅ -	365	2.36	185	4-MePhCH ₂ -	383	2.86
162	iBu	335	2.73	186	4-tBuPhCH ₂ -	425	3.21
163	2-MecHex	375	3.01	187	4-MeOPhCH ₂ -	399	2.67
164		389	3.15	188	2,3-diMeOPhCH ₂ -	429	2.67
165	Me ₂ N(CH ₂) ₂ -	350	1.85	189	2,4-diMeOPhCH ₂ -	429	2.73
166	PhSO ₂ (CH ₂) ₂ -	447	2.53	190	2,6-diFPhCH ₂ -	405	2.76
167	EtO ₂ C(CH ₂) ₃ -	393	2.65	191	3,4-diClPhCH ₂ -	438	3.14
168	Bzl	369	2.70	192	2,6-diHOPhCH ₂ -	401	2.24
169	2-FPhCH ₂ -	387	2.75	193	3,5-diMeOPhCH ₂ -	429	2.73
170	2-ClPhCH ₂ -	403	2.90	194	2,4,6-triMeOPhCH ₂ -	459	2.83
171	2-BrPhCH ₂ -	448	2.95	195		383	2.81
172	2-CF ₃ PhCH ₂ -	437	3.02	196		383	2.80
173	2-MePhCH ₂ -	383	2.85	197	Ph ₂ CH-	445	3.14
174	2-MeOPhCH ₂ -	399	2.74	198		459	3.15
175	2-(2-HOCH ₂ PhS)PhCH ₂ -	507	2.92	199		399	2.54
176	3-FPhCH ₂ -	387	2.78	200		399	2.54
177	3-ClPhCH ₂ -	403	2.94	201		427	2.85
178	3-IPhCH ₂ -	495	3.03	202	4-MeOPh(cPr)CH-	439	2.89

【表 13】

(表 12 の続き)

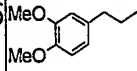
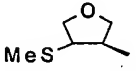
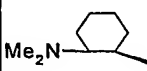
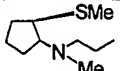
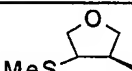
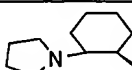
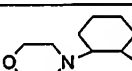
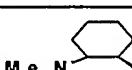
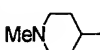
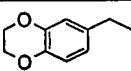
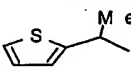
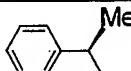
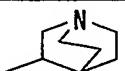
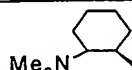
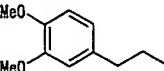
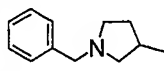
Ex	R ¹	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R ¹	MASS	HPLC rt(min)
203		438	2.46	221	3-ClPh(CH ₂) ₂ -	417	3.00
204		411	2.66	222	3-MePh(CH ₂) ₂ -	397	2.95
205		443	3.23	223	3-HOPh(CH ₂) ₂ -	399	2.48
206		409	3.02	224	3-MeOPh(CH ₂) ₂ -	413	2.77
207		397	2.86	225	4-FPh(CH ₂) ₂ -	401	2.85
208		413	2.66	226	4-ClPh(CH ₂) ₂ -	417	3.01
209		359	2.54	227	4-O ₂ NPh(CH ₂) ₂ -	428	2.76
210		375	2.66	228	4-MePh(CH ₂) ₂ -	397	2.97
211		409	2.19	229	4-HOPh(CH ₂) ₂ -	399	2.41
212		370	2.00	230	4-MeOPh(CH ₂) ₂ -	413	2.76
213		370	1.89	231	4-PhOPh(CH ₂) ₂ -	475	3.18
214		370	1.82	232	4-H ₂ NSO ₂ Ph(CH ₂) ₂ -	462	2.25
215		385	2.28	233	2,4-di-ClPh(CH ₂) ₂ -	452	3.19
216	Ph(CH ₂) ₂ -	383	2.81	234	2,5-di-MeOPh(CH ₂) ₂ -	443	2.79
217	2-FPh(CH ₂) ₂ -	401	2.82	235	3,4-di-ClPh(CH ₂) ₂ -	452	3.17
218	2-MePh(CH ₂) ₂ -	397	2.93	236	3-Br-4-MeOPh	492	2.90
219	2-MeOPh(CH ₂) ₂	413	2.84	237	4-HO-3-MeOPh	429	2.43
220	3-FPh(CH ₂) ₂	401	2.85	238	3,4-di-MeOPh	443	2.59

【表 1 4】

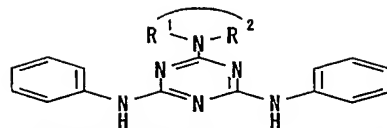


Ex	R ¹	R ²	MASS	HPLC rt (min)	Ex	R ¹	R ²	MASS	HPLC rt (min)
239		H	426	2.60	257		H	505	3.08
240		H	441	2.86	258		H	395	2.92
241		H	431	3.07	259		H	433	3.05
242		H	506	2.34	260		H	454	3.00
243		H	399	2.57	261		H	415	2.08
244		H	415	2.18	262		H	443	2.57
245		H	395	2.94	263		H	439	2.36
246		H	386	2.58	264	2-ClPh(CH ₂) ₂ -	H	417	2.95
247		H	389	2.74	265		H	426	2.18
248		H	422	2.68	266		H	452	2.16
249		H	384	1.81	267		H	468	2.15
250		H	384	1.85	268		H	432	2.33
251		H	494	2.95	269		H	423	2.20
252	Ph(CH ₂) ₃ -	H	397	2.92	270	Me	Me	307	2.41
253	Ph ₂ CH(CH ₂) ₂ -	H	473	3.16	271	Bzl	Me	383	3.08
254		H	387	1.78	272	NCCH ₂ -	Me	332	2.59
255	Ph(CH ₂) ₄ -	H	411	3.05	273	EtO ₂ CCH ₂ -	Me	379	2.72
256	3-PhOPhCH ₂ -	H	461	3.13	274	Ph(CH ₂) ₂ -	Me	397	3.14

【表 15】
(表 14 の続き)

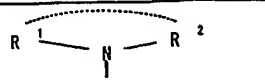

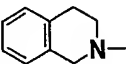
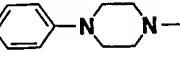
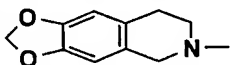
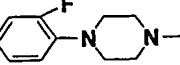
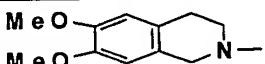
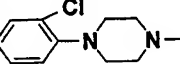
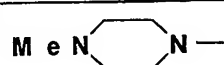
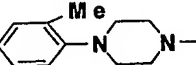
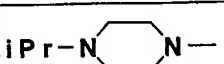
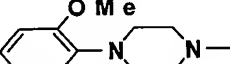
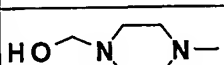
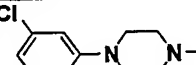
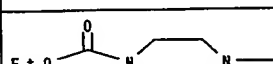
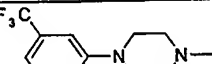
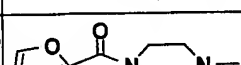
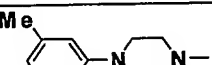
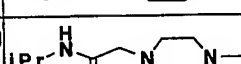
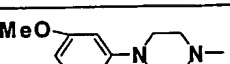
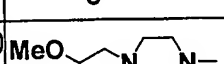
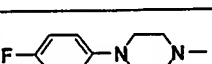
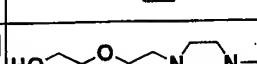
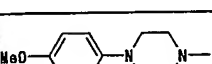
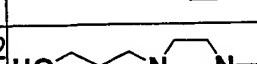
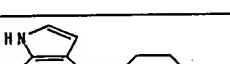
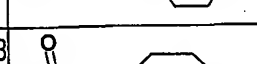

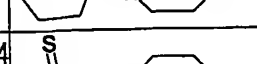
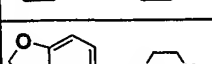

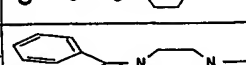
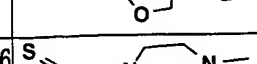

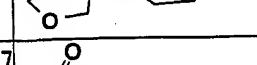
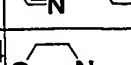
Ex	R ¹	R ²	MASS	HPLC rt (min)	Ex	R ¹	R ²	MASS	HPLC rt (min)
275		Me	457	2.84	295	MeO(CH ₂) ₂ -		451	3.13
276	Me	Et ₂ N(CH ₂) ₂ -	392	1.87	296	MeO(CH ₂) ₂ -		462	2.48
277	Me		464	2.28	297	Bu	Bu	391	3.45
278	Me		409	2.81	298	cHex	cHex	443	3.71
279	cHex	Me	375	3.19	299	EtO ₂ CCH ₂ -	EtO ₂ CCH ₂ -	451	2.92
280	Me		444	2.38	300	Bzl	NC(CH ₂) ₃ -	422	3.06
281	Me		460	2.35	301	Bzl	HO(CH ₂) ₂ -	413	2.80
282	Me		416	2.33	302	Bzl	EtO ₂ CCH ₂ -	455	3.28
283		Me	390	1.84	303	Bzl	EtO ₂ C(CH ₂) ₂ -	469	3.28
284	Et	Et	335	2.87	304	Bzl	Bzl	459	3.55
285	iPr	Et	349	2.92	305		cHep	523	3.55
286	Bzl	Et	397	3.21	306	Me	Pr	335	2.84
287	Et ₂ N(CH ₂) ₂ -	Et	406	2.06	307		Me	403	3.17
288	HO(CH ₂) ₂ -	Et	351	2.31	308			492	2.59
289	cHex	Et	389	3.34	309	secBu	secBu	391	3.43
290	H ₂ C=CHCH ₂ -		444	2.60	310	Pr	Pr	363	3.17
291	Bzl	iPr	411	3.28	311	Pr	Et	349	2.98
292	MeO(CH ₂) ₂ -	iPr	379	2.84	312		Me	457	2.84
293	HO(CH ₂) ₂ -	HO(CH ₂) ₂ -	367	1.98	313		Me	452	0.80
294	MeO(CH ₂) ₂ -	MeO(CH ₂) ₂ -	395	2.61	314	Me	Me ₂ N(CH ₂) ₂ -	364	1.40

【表16】



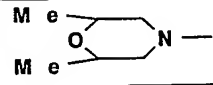
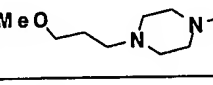
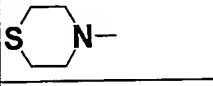
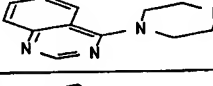
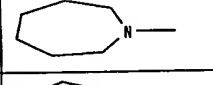
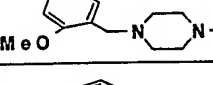
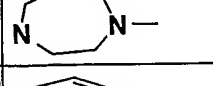
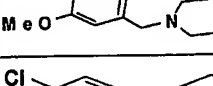

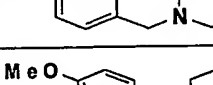
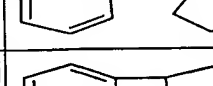
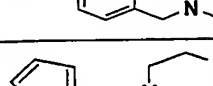
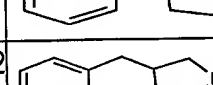
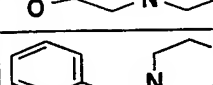
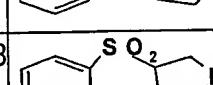
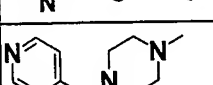
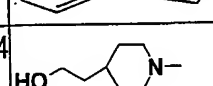
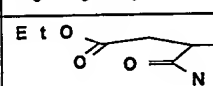
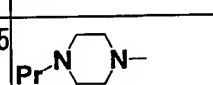
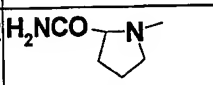
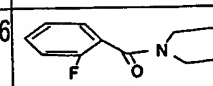
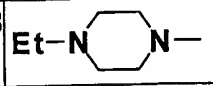
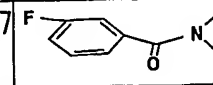
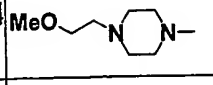
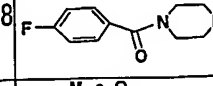
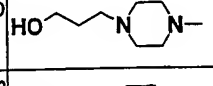
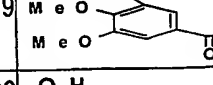
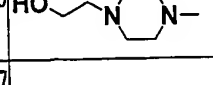
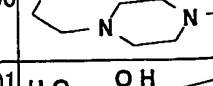
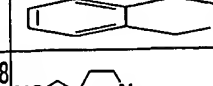
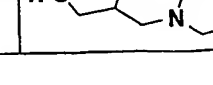
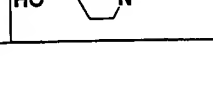




Ex	R^1-N-R^2	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R^1-N-R^2	MASS	HPLC rt(min)
315		335	2.22	333		419	2.99
316		402	2.11	334		363	2.38
317		417	2.08	335		377	2.46
318		447	2.04	336		361	3.12
319		404	2.12	337		390	2.18
320		333	2.63	338		419	2.95
321		377	2.71	339		390	1.98
322		391	2.71	340		363	2.32
323		390	2.23	341		437	3.50
324		448	2.88	342		538	2.21
325		349	2.22	343		379	2.47
326		349	2.23	344		448	3.28
327		407	2.27	345		439	2.93
328		381	3.35	346		473	3.16
329		347	2.90	347		453	3.01
330		377	2.57	348		345	2.93
331		391	2.68	349		421	3.50
332		390	2.29	350		361	2.46

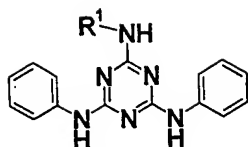
【表 17】
(表 16 の続き)

Ex		MASS	HPLC rt(min)	Ex		MASS	HPLC rt(min)
351		395	3.35	368		424	3.27
352		439	3.31	369		442	3.39
353		455	3.02	370		458	3.57
354		362	2.00	371		438	3.58
355		390	2.08	372		454	3.09
356		376	2.36	373		458	3.57
357		420	2.95	374		492	3.57
358		442	2.76	375		438	3.37
359		447	2.25	376		454	3.26
360		406	2.10	377		442	3.29
361		436	2.03	378		454	3.01
362		406	2.02	379		463	2.91
363		432	2.12	380		438	2.37
364		462	2.41	381		482	2.36
365		461	2.02	382		514	2.99
366		464	2.33	383		425	2.23
367		446	2.24	384		349	2.56

【表 18】
(表 17 の続き)

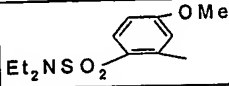
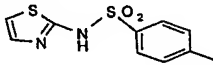
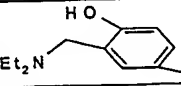
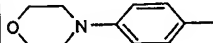
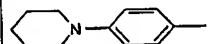
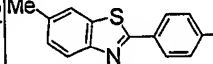
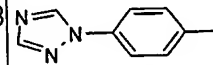
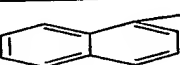
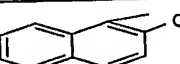
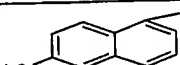
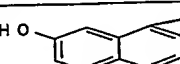
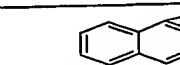
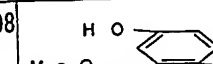
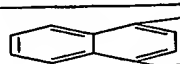
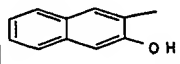
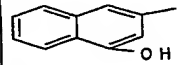
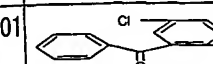
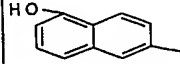
Ex		MASS	HPLC rt(min)	Ex		MASS	HPLC rt(min)
385		377	3.00	402		420	2.11
386		365	2.97	403		476	2.37
387		361	3.04	404		468	2.42
388		376	1.97	405		468	2.46
389		409	3.15	406		472	2.58
390		423	3.30	407		468	2.40
391		409	3.22	408		428	2.30
392		423	3.26	409		439	2.18
393		473	2.71	410		439	2.05
394		391	2.56	411		448	2.75
395		390	2.13	412		376	2.09
396		470	2.95	413		376	2.04
397		470	2.97	414		406	2.10
398		470	2.95	415		406	2.01
399		542	2.84	416		391	2.55
400		392	2.01	417		425	3.00
401		422	1.98	418		377	2.41

【表 19】

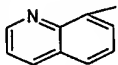
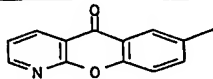
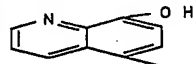
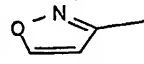
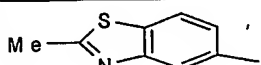
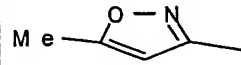
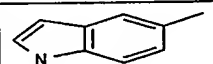
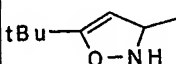

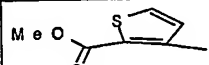

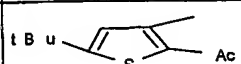
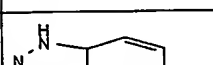

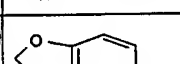
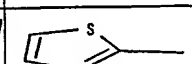
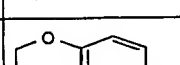
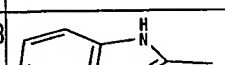
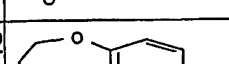
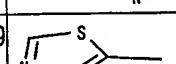
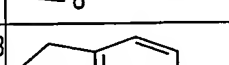
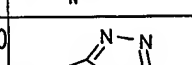
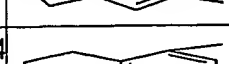
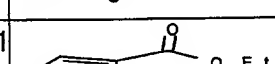

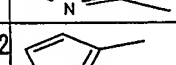
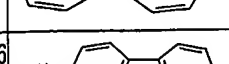


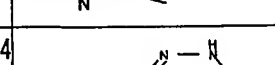

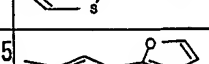



Ex	R¹	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R¹	MASS	HPLC rt(min)
419	2-FPh	373	3.01	450	3-AcPh	397	2.89
420	Ph	355	2.86	451	3-NCPh	380	2.93
421	2-ClPh	389	3.23	452	3-CF ₃ Ph	423	3.34
422	2-BrPh	434	3.25	453	3-HOPh	371	2.52
423	2-MeOPh	385	2.93	454	3-H ₂ NCOPh	398	2.49
424	2-MePh	369	2.84	455	3-MeO ₂ CPh	413	3.05
425	2-EtPh	383	2.98	456	3-HOCH ₂ Ph	385	2.53
426	2-PrPh	397	3.15	457	3-PhOPh	447	3.41
427	2-iPrPh	397	3.08	458	3-BzPh	459	3.25
428	2-MeSPh	401	3.08	459	3-PhCH ₂ OPh	461	3.37
429	2-NCPh	380	2.84	460	4-Ph	373	2.94
430	2-H ₂ NCOPh	398	2.83	461	4-ClPh	389	3.24
431	2-HOPh	371	2.64	462	4-BrPh	434	3.31
432	2-HO(CH ₂) ₂ Ph	399	2.59	463	4-MeOPh	385	2.74
433	2-EtOPh	399	3.12	464	4-F ₃ CPh	423	3.38
434	2-AcPh	397	3.22	465	4-AcPh	397	2.92
435	2-EtO ₂ CPh	427	3.54	466	4-MeO ₂ CPh	413	3.08
436	2-PhPh	431	3.22	467	4-BuO ₂ CPh	455	3.50
437	2-BzPh	459	3.39	468	4-O ₂ NPh	400	3.20
438		460	2.85	469	4-H ₂ NSO ₂ Ph	434	2.50
439	2-PhOPh	447	3.39	470	4-PrPh	397	3.30
440		440	3.10	471	4-iPrPh	397	3.27
441		438	2.84	472	4-tBuPh	411	3.38
442		546	3.15	473	4-Me ₂ NPh	398	2.25
443	3-FPh	373	3.09	474	4-Et ₂ NPh	426	2.31
444	3-ClPh	389	3.25	475	4-MeSPh	401	3.09
445	3-BrPh	434	3.30	476	4-HepPh	453	3.83
446	3-EtO ₂ CPh	427	3.18	477	4-HOPh	371	2.37
447	3-MeOPh	385	2.91	478	4-H ₂ NCOPh	398	2.51
448	3-MeSPh	401	3.12	479	4-NCPh	380	3.01
449	3-O ₂ NPh	400	3.12	480	4-AcNHPH	412	2.46

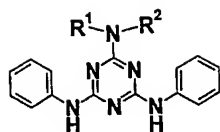
【表 20】
(表 19 の続き)

Ex	R ¹	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R ¹	MASS	HPLC rt(min)
481	4-EtO ₂ CPh	427	3.22	502		520	3.20
482	4-EtO ₂ CCH ₂ Ph	441	2.97	503	2,5-di-MePh	383	3.00
483	4-NCCH ₂ Ph	394	2.67	504	2-Me-5-O ₂ NPh	414	3.05
484	4-HexPh	439	3.72	505	2-HO-5-tPenPh	441	3.30
485	4-secBuPh	411	3.42	506	3,4-di-ClPh	424	3.51
486	4-PhOPh	447	3.33	507	3-HO-4-O ₂ NPh	416	2.95
487	4-BzPh	459	3.29	508	3-F-4-MePh	387	3.21
488		517	2.58	509		456	2.08
489		440	2.61	510	4-F-3-O ₂ NPh	418	3.13
490		438	2.30	511	3-Cl-4-HOPh	405	2.63
491	4-cHexPh	437	3.61	512	3,5-di-F ₃ CPh	491	3.70
492		502	3.82	513	3,5-diMeOPh	415	2.96
493		422	2.75	514		405	3.00
494	2,3-di-FPh	391	3.15	515		421	2.83
495	3-HO-2-MePh	385	2.46	516		421	2.63
496	2,4-di-ClPh	424	3.58	517		421	2.70
497	4-HO-2-O ₂ NPh	416	2.83	518		484	2.45
498		429	2.83	519		484	3.40
499	3-Cl-5-MePh	403	3.19	520		421	3.10
500	4-HO-2-MePh	385	2.43	521		421	3.13
501		493	3.65	522		421	2.85

【表 2 1】
(表 20 の続き)

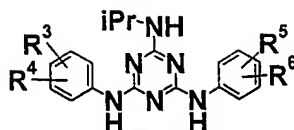
Ex	R ¹	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R ¹	MASS	HPLC rt(min)
523		406	3.24	540		474	3.20
524		422	2.18	541		346	2.83
525		426	2.98	542		360	2.41
526		394	2.53	543		402	2.70
527		395	2.64	544		419	3.39
528		413	3.43	545		459	3.72
529		396	2.57	546		487	4.01
530		399	2.78	547		362	2.49
531		413	2.73	548		395	2.83
532		427	2.83	549		363	2.40
533		395	3.17	550		423	2.69
534		409	3.15	551		417	3.27
535		443	3.42	552		345	2.36
536		488	3.43	553		370	2.86
537		443	3.49	554		427	2.98
538		522	3.82	555		411	2.86
539		472	3.26				

【表 2 2】



Ex	R ¹	R ²	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R ¹	R ²	MASS	HPLC rt(min)
556		H	356	2.42	570	3-MePh	H	369	3.10
557		H	442	2.91	571	3-MeSO ₂ Ph	H	433	2.79
558		H	372	2.51	572		H	471	2.52
559		H	462	2.79	573	4-MeSO ₂ Ph	H	433	2.80
560		H	356	2.35	574		H	424	2.86
561		H	386	2.76	575		H	452	2.91
562		H	356	2.41	576		H	504	2.96
563		H	357	2.28	577		H	502	3.68
564		H	386	2.33	578		H	500	1.82
565		H	406	2.93	579		H	452	2.99
566		H	460	2.69	580		H	487	3.07
567		H	461	2.57	581		H	487	3.10
568	3-MePh	Me	383	3.19	582		H	466	3.09
569		H	381	3.56	583		H	501	2.08

【表 23】

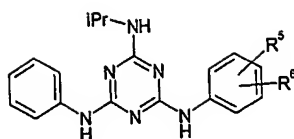


Ex			MASS	HPLC rt(min)	Ex			MASS	HPLC rt(min)
584	2-FPhNH-	2-FPhNH-	357	2.68	604	4-PrPhNH-	4-PrPhNH-	405	3.32
585	2-EtPhNH-	2-EtPhNH-	377	2.85	605	4-iPrPhNH-	4-iPrPhNH-	405	3.25
586	2-PrPhNH-	2-PrPhNH-	405	3.06	606	4-tBuPhNH-	4-tBuPhNH-	433	3.43
587	2-MeSPhNH-	2-MeSPhNH-	413	2.88	607	4-Me ₂ NPhNH-	4-Me ₂ NPhNH-	407	1.45
588	2-HO(CH ₂) ₂ PhNH-	2-HO(CH ₂) ₂ PhNH-	409	2.13	608	4-Et ₂ NPhNH-	4-Et ₂ NPhNH-	463	1.58
589	2-PhPhH	2-PhPhH	473	3.1	609	4-MeSPhNH-	4-MeSPhNH-	413	2.9
590			451	2.88	610	4-PhOPhNH-	4-PhOPhNH-	505	3.31
591			491	2.84	611			491	2.18
592	3-FPhNH-	3-FPhNH-	357	2.84	612			487	1.59
593	3-BrPhNH-	3-BrPhNH-	479	2.84	613	4-cHexPhNH-	4-cHexPhNH-	485	3.71
594	3-MeOPhNH-	3-MeOPhNH-	381	2.61	614	2,5-diMePhNH-	2,5-diMePhNH-	377	2.9
595	3-MeSPhNH-	3-MeSPhNH-	413	2.93	615	3,4-diMeOPhNH-	3,4-diMeOPhNH-	441	2.16
596	3-AcPhNH-	3-AcPhNH-	405	2.41	616	3-F-4-MePhNH-	3-F-4-MePhNH-	385	3.1
597	3-PhOPh	3-PhOPh	505	3.47	617	3,5-diMeOPhNH-	3,5-diMeOPhNH-	441	2.68
598	3-BzPhNH-	3-BzPhNH-	529	3.22	618			421	2.86
599	3-BzOPhNH-	3-BzOPhNH-	533	3.38	619			423	1.76
600	4-FPhNH-	4-FPhNH-	357	2.62	620			463	2.68
601	4-ClPhNH-	4-ClPhNH-	389	3.15	621			399	2.26
602	4-BrPhNH-	4-BrPhNH-	479	3.26	622			409	2.37
603	4-MeOPhNH-	4-MeOPhNH-	381	2.42					

【表 2 4】
(表 23 の続き)

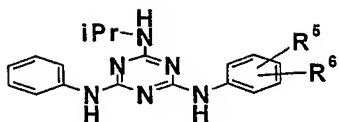
Ex			MASS	HPLC rt(min)	Ex			MASS	HPLC rt(min)
623			437	2.35	640	2-NO ₂ PhNH-	PhNH-	366	2.88
624			465	2.48	641	2-MeOPhNH-	PhNH-	351	2.54
625			401	3.11	642	2-MePhNH-	PhNH-	335	2.54
626			429	3.12	643	2-EtPhNH-	PhNH-	349	2.66
627			405	3.42	644	2-PrPhNH-	PhNH-	363	2.83
628			497	3.5	645	2-iPrPhNH-	PhNH-	363	2.8
629			497	3.61	646	2-tBuPhNH-	PhNH-	377	2.86
630			555	3.38	647	2-MeSPhNH-	PhNH-	367	2.62
631			615	3.83	648	2-HO(CH ₂) ₂ PhNH-	PhNH-	365	2.31
632	3-MePhNH-	3-MePhNH-	349	2.89	649	2-AcPhNH-	PhNH-	363	2.69
633			553	1.87	650	2-PhPhNH-	PhNH-	397	2.83
634			619	2.57	651	2-BzPhNH-	PhNH-	425	2.91
635			458	3.11	652		PhNH-	426	2.41
636			515	2.37	653	2-H ₂ NCOPhNH-	PhNH-	413	2.99
637	2-FPhNH-	PhNH-	339	2.54	654		PhNH-	436	2.85
638	2-ClPhNH-	PhNH-	355	2.72	655		PhNH-	386	2.72
639	2-BrPhNH-	PhNH-	399	2.74					

【表 25】



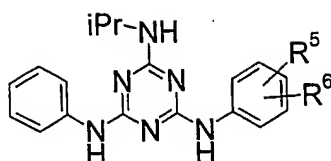
Ex		MASS	HPLC rt(min)	Ex		MASS	HPLC rt(min)
656		406	2.68	677	4-NO ₂ PhNH-	366	2.82
657		404	2.8	678	4-H ₂ NSO ₂ PhNH-	400	2.04
658	3-FPhNH-	339	2.68	679	4-PrPhNH-	363	3
659	3-ClPhNH-	355	2.85	680	4-iPrPhNH-	363	2.97
660	3-BrPhNH-	399	2.9	681	4-tBuPhNH-	377	3.07
661	3-MeOPhNH-	351	2.54	682	4-Me ₂ NPhNH-	364	1.94
662	3-MeSPhNH-	367	2.74	683	4-Et ₂ NPhNH-	392	1.96
663	3-NO ₂ PhNH-	366	2.7	684	4-MeSPhNH-	367	2.72
664	3-AcPhNH-	363	2.44	685	4-H ₂ NCOPhNH-	364	2.07
665	3-CNPhNH-	345	2.5	686	4-CNPhNH-	346	2.59
666	3-CF ₃ PhNH-	389	2.98	687	4-AcNPhNH-	378	2.16
667	3-H ₂ NCOPhNH-	364	2.08	688	4-CNCH ₂ PhNH-	360	2.29
668	3-PhOPhNH-	413	3.05	689	4-PhOPhNH-	413	3.02
669	3-BzPhNH-	425	2.86	690	4-BzPhNH-	425	2.95
670	3-BzIOPhNH-	427	3.03	691		483	2.17
671	4-FPhNH-	339	2.59	692		406	2.34
672	4-ClPhNH-	355	2.83	693		404	1.95
673	4-BrPhNH-	399	2.89	694	4-cHexPhNH-	403	3.3
674	4-MeOPhNH-	351	2.47	695		468	3.47
675	4-CF ₃ PhNH-	389	3.05	696		388	2.33
676	4-AcPhNH-	363	2.5				

【表 2 6】



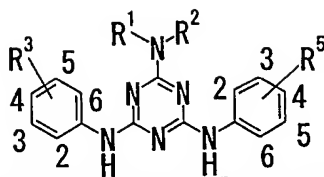
Ex		MASS	HPLC rt(min)	Ex		MASS	HPLC rt(min)
697		357	2.71	712		372	1.96
698	1,2-diClPhNH-	389	3.06	713		372	2.06
699	1,4-diClPhNH-	389	3.15	714		372	2.78
700	4-Cl-2-MePhNH-	369	2.81	715		372	1.85
701	4-CN-2-EtPhNH-	374	2.69	716		392	2.59
702	2-Bz-4-ClPhNH-	459	3.25	717		360	2.38
703	4-Et2NSO2-2-MeOPhNH-	486	2.76	718		361	2.18
704	2,5-diMePhNH-	349	2.69	719		361	2.29
705	2-Cl-5-MePhNH-	369	2.92	720		379	2.95
706	3,4-diMeOPhNH-	381	2.33	721		362	2.17
707	3,4-diClPhNH-	389	3.15	722		365	2.45
708	3-F-4-MePhNH-	353	2.83	723		379	2.42
709	3,5-diCF3PhNH-	457	3.54	724		393	2.49
710	3,5-diMeOPhNH-	381	2.6	725		361	2.86
711		371	2.68	726		375	2.85

【表 27】



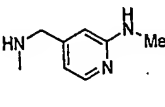
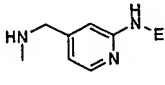
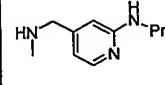
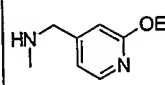
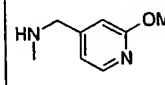
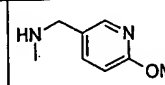
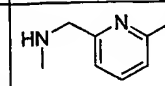
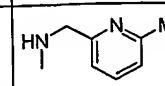
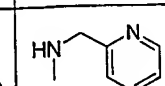
Ex		MASS	HPLC rt (min)	Ex		MASS	HPLC rt (min)
727		390	2.44	734	3-MePhNH-	335	2.61
728		451	3.31	735		437	2.02
729		409	2.98	736		390	2.57
730		409	3.06	737		418	2.37
731		438	2.96	738		434	2.18
732		440	2.67	739		470	2.41
733		468	3.16				

【表 28】

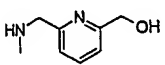
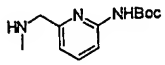
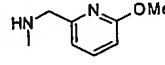
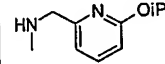
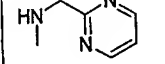
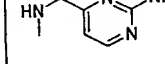
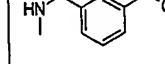


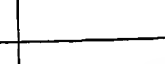
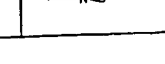
(上記式中の数字 2 乃至 6 は基 R^3 及び R^5 それぞれの結合位置を示す。)

Ex	R^1-N-R^2	R^3	R^5	塩/付着 溶媒	DATA
740		H	H	2HCl 0.4H ₂ O	m.p.: 161-162 ¹ H-NMR: 3.00-3.20 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55-7.90 (6H, m), 8.35-9.00 (3H, m), 10.45-11.00 (2H, m) / DMSO-d ₆
741		H	H	HCl 0.2H ₂ O	m.p.: 191-193 ¹ H-NMR: 1.15-1.30 (2H, m), 1.55-1.75 (2H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 3.20-3.35 (4H, m), 3.80-3.92 (2H, m), 7.08-7.22 (2H, m), 7.28-7.44 (4H, m), 7.50-7.85 (4H, m), 8.87 (1H, brs), 10.00-11.05 (2H, m) / DMSO-d ₆
742		H	H	HCl	m.p.: 112-113 ¹ H-NMR: 1.06 (6H, s), 1.20 (3H, d, J=6.3Hz), 1.27-1.65 (6H, m), 3.95-4.25 (1H, m), 7.10-7.21 (2H, m), 7.30-7.48 (4H, m), 7.50-7.80 (4H, m), 8.79 (1H, s), 10.20-11.25 (2H, m) / DMSO-d ₆
743		4-F	4-F	HCl	m.p.: 191-192 ¹ H-NMR: 4.62 (2H, brs), 7.00-7.38 (6H, m), 7.40-7.80 (4H, m), 8.25 (1H, d, J=4.8Hz), 8.82 (1H, brs), 9.95-10.40 (2H, m) / DMSO-d ₆
744		H	4-F	HCl	m.p.: 175-177 ¹ H-NMR: 4.63 (2H, brs), 7.00-7.40 (7H, m), 7.42-7.80 (4H, m), 8.21 (1H, d, J=5.6Hz), 8.77 (1H, brs), 9.84-10.44 (2H, m) / DMSO-d ₆
745		H	4-F	2HCl 1H ₂ O 0.2AcOEt	m.p.: 175-177 ¹ H-NMR: 2.74 (3H, s), 4.76 (2H, brs), 6.96-7.15 (2H, m), 7.15-7.29 (2H, m), 7.36 (1H, t, J=7.9Hz), 7.47 (2H, brs), 7.71 (2H, brs), 7.83 (1H, d, J=6.0Hz), 7.88 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=6.0Hz), 8.90 (1H, brs), 10.07 (1H, brs), 10.31 (1H, brs) / DMSO-d ₆
746		H	4-F	2HCl 1H ₂ O 0.1AcOEt	m.p.: 188-190 ¹ H-NMR: 4.81 (2H, brs), 4.89 (2H, s), 6.97-7.16 (2H, m), 7.16-7.30 (2H, m), 7.31-7.40 (1H, m), 7.45 (2H, brs), 7.71 (2H, brs), 7.90 (1H, d, J=5.9Hz), 8.00 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=5.9Hz), 9.06 (1H, brs), 10.19 (1H, brs), 10.49 (1H, brs) / DMSO-d ₆
747		H	4-F	2.1HCl 1.5H ₂ O	m.p.: 164-199 ¹ H-NMR: 4.55 (2H, brs), 6.85 (1H, d, J=6.9Hz), 6.93 (1H, s), 6.98-7.15 (2H, m), 7.15-7.30 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.53 (2H, brs), 7.71 (2H, brs), 7.95 (1H, d, J=6.9Hz), 8.14 (2H, brs), 8.80 (1H, brs), 10.09 (1H, brs), 10.30 (1H, brs), 13.91 (1H, brs) / DMSO-d ₆

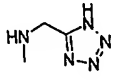
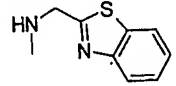
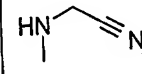
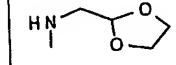
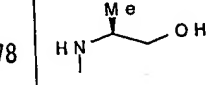
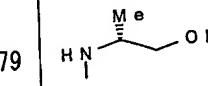
【表 29】
(表 28 の続き)

748		H	4-F	1.9HCl 1.5H ₂ O	m.p.: 153-155 ¹ H-NMR: 2.95 (3H, d, J=4.4Hz), 4.55 (2H, brs), 6.84 (1H, d, J=6.8Hz), 6.98 (1H, s), 6.92-7.13 (3H, m), 7.13-7.22 (1H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.29-7.38 (1H, m), 7.56 (2H, brs), 7.72 (2H, brs), 7.99 (1H, d, J=6.8Hz), 8.65 (1H, brs), 8.99 (1H, brs), 9.95 (1H, brs), 10.11 (1H, brs), 13.60 (1H, brs) / DMSO-d ₆
749		H	4-F	1.9HCl 1.5H ₂ O	m.p.: 149-151 ¹ H-NMR: 1.18 (3H, t, J=7.3Hz), 3.28-3.46 (2H, m), 4.54 (2H, brs), 6.83 (1H, d, J=6.3Hz), 6.90-7.13 (3H, m), 7.13-7.29 (2H, m), 7.29-7.39 (1H, m), 7.56 (2H, brs), 7.72 (2H, brs), 7.87 (1H, d, J=6.3Hz), 8.56 (1H, brs), 8.90 (1H, brs), 9.89 (1H, brs), 10.12 (1H, brs), 13.59 (1H, brs) / DMSO-d ₆
750		H	4-F	2HCl 1.5H ₂ O	m.p.: 149-150 ¹ H-NMR: 0.92 (3H, t, J=7.4Hz), 1.50-1.66 (2H, m), 3.23-3.40 (2H, m), 4.54 (2H, brs), 6.82 (1H, d, J=6.9Hz), 6.94-7.14 (3H, m), 7.14-7.29 (2H, m), 7.29-7.40 (1H, m), 7.56 (2H, brs), 7.72 (2H, brs), 7.82-7.92 (1H, m), 8.60 (1H, brs), 8.94 (1H, brs), 9.94 (1H, brs), 10.07 (1H, brs), 13.62 (1H, brs) / DMSO-d ₆
751		H	4-F	1.9HCl 0.5H ₂ O	m.p.: 155-157 ¹ H-NMR: 1.31 (3H, t, J=6.8Hz), 4.31 (2H, q, J=6.8Hz), 4.59 (2H, brs), 6.87 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=5.2Hz), 7.07-7.33 (4H, m), 7.33-7.43 (1H, m), 7.50 (2H, brs), 7.67 (2H, brs), 8.14 (1H, d, J=5.2Hz), 9.29 (1H, brs), 10.47 (1H, brs), 10.83 (1H, brs) / DMSO-d ₆
752		H	4-F	1.9HCl 1.1H ₂ O	m.p.: 145-147 ¹ H-NMR: 3.87 (3H, s), 4.58 (2H, brs), 6.89 (1H, brs), 6.97-7.34 (5H, m), 7.34-7.43 (1H, m), 7.50 (2H, brs), 7.67 (2H, brs), 8.16 (1H, d, J=5.4Hz), 9.32 (1H, brs), 10.50 (1H, brs), 10.86 (1H, brs) / DMSO-d ₆
753		H	4-F	free 0.1H ₂ O	m.p.: 134-136 ¹ H-NMR: 3.82 (3H, s), 4.44 (2H, d, J=6.3Hz), 6.79 (1H, d, J=6.9Hz), 6.94 (1H, t, J=7.4Hz), 7.03-7.18 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.60 (1H, brs), 7.66-7.87 (6H, m), 8.16 (1H, s), 8.98-9.26 (2H, m) / DMSO-d ₆
754		H	4-F	1.8HCl 0.4H ₂ O	m.p.: 112-114 ¹ H-NMR: 4.63 (2H, brs), 7.00-7.33 (4H, m), 7.33-7.90 (7H, m), 8.00 (1H, dd, J=7.8Hz, 15.6Hz), 9.36 (1H, brs), 10.52 (1H, brs), 10.97 (1H, brs) / DMSO-d ₆
755		H	4-F	2HCl H ₂ O	m.p.: 139-140 ¹ H-NMR: 2.80 (3H, s), 4.96 (2H, d, J=4.9Hz), 6.97-7.24 (3H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.32-7.41 (1H, m), 7.41-7.60 (2H, m), 7.60-7.88 (4H, m), 8.36 (1H, t, J=6.5Hz), 8.89 (1H, brs), 10.19 (1H, brs), 10.45 (1H, brs) / DMSO-d ₆
756		H	4-F	2HCl H ₂ O 0.3AcOEt	m.p.: 147-148 ¹ H-NMR: 2.56 (3H, s), 4.90 (2H, d, J=5.4Hz), 6.79-7.30 (4H, m), 7.30-7.41 (1H, m), 7.41-7.81 (5H, m), 7.85 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.8Hz), 8.89 (1H, brs), 10.25 (1H, brs), 10.46 (1H, brs) / DMSO-d ₆

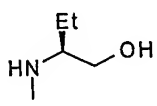
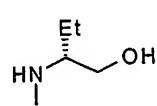
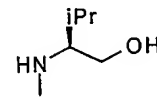
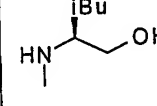
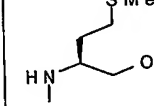
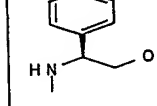
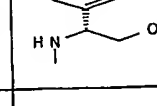
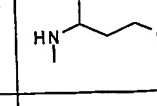
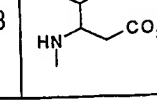
【表 30】
(表 29 の続き)

757		H	4-F	1.95HCl	m.p.: 146-148 ¹ H-NMR: 4.79 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.90-7.28 (4H, m), 7.28-7.39 (1H, m), 7.40-7.80 (6H, m), 8.15-8.33 (1H, m), 7.95 (1H, brs), 8.48 (1H, brs), 9.85 (1H, brs), 9.98 (1H, brs) / DMSO-d ₆
758		H	4-F	2HCl 0.5H ₂ O	m.p.: 160-162 ¹ H-NMR: 1.45 (9H, s), 4.57 (2H, brs), 6.96-7.32 (6H, m), 7.32-7.57 (3H, m), 7.67 (2H, d, J=7.8Hz), 7.80 (1H, t, J=7.5Hz), 9.18 (1H, brs), 9.94 (1H, brs), 10.47 (1H, brs), 10.86 (1H, brs) / DMSO-d ₆
759		H	4-F	1.9HCl 0.9H ₂ O 0.1AcOEt	m.p.: 120-122 ¹ H-NMR: 3.87 (3H, s), 4.60 (2H, brs), 6.75 (1H, d, J=7.8Hz), 6.90-7.35 (5H, m), 7.40 (1H, t, J=7.4Hz), 7.50 (2H, brs), 7.61-7.80 (3H, m), 9.34 (1H, brs), 10.59 (1H, brs), 11.00 (1H, brs) / DMSO-d ₆
760		H	4-F	2.4HCl H ₂ O	m.p.: 152-154 ¹ H-NMR: 1.33 (2H, d, J=6.3Hz), 4.60 (2H, brs), 5.23 (1H, hep, J=6.3Hz), 6.65 (1H, d, J=8.3Hz), 6.95 (1H, d, J=6.9Hz), 7.01-7.33 (4H, m), 7.33-7.58 (3H, m), 7.58-7.80 (3H, m), 9.22 (1H, brs), 10.53 (1H, brs), 10.87 (1H, brs) / DMSO-d ₆
761		H	4-F	2HCl 0.3H ₂ O 0.1AcOEt	m.p.: 161-163 ¹ H-NMR: 4.79 (2H, brs), 7.00-7.45 (6H, m), 7.48 (2H, brs), 7.71 (2H, brs), 8.86 (2H, d, J=4.9Hz), 9.54 (1H, brs), 10.57 (1H, brs), 11.17 (1H, brs) / DMSO-d ₆
762		H	4-F	1.95HCl 1.5H ₂ O	m.p.: 158-160 ¹ H-NMR: 4.57 (2H, brs), 6.97 (1H, d, J=6.4Hz), 7.01-7.32 (4H, m), 7.32-7.42 (1H, m), 7.71 (2H, brs), 7.95 (2H, brs), 8.41 (1H, d, J=6.4Hz), 8.53 (2H, brs), 8.84 (1H, brs), 10.13 (1H, brs), 10.40 (1H, brs) / DMSO-d ₆
763		H	4-F	HCl	m.p.: 140-141 ¹ H-NMR: 4.49 (2H, s), 4.58 (2H, brs), 7.04-7.27 (5H, m), 7.27-7.42 (4H, m), 7.59 (2H, brs), 7.66 (2H, brs), 9.00 (1H, brs), 10.30 (1H, brs), 10.52 (1H, brs) / DMSO-d ₆
764		H	4-F	HCl 0.5H ₂ O	m.p.: 144-148 ¹ H-NMR: 4.57 (2H, brs), 6.26-6.48 (2H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.50-7.80 (5H, m), 8.79 (1H, brs), 9.95-10.70 (2H, m) / DMSO-d ₆
765		H	4-F	1.9HCl H ₂ O	m.p.: 124-125 ¹ H-NMR: 4.74 (2H, brs), 7.04-7.28 (3H, m), 7.28-7.45 (2H, m), 7.45-8.00 (5H, m), 9.17 (1H, s), 9.40 (1H, brs), 10.64 (1H, brs), 11.06 (1H, brs) / DMSO-d ₆
766		H	4-F	2HCl	m.p.: 122-123 ¹ H-NMR: 4.86 (2H, brs), 7.00-7.17 (2H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.32-7.42 (1H, m), 7.57 (2H, brs), 7.62-7.76 (3H, m), 7.80 (1H, d, J=3.4Hz), 9.02 (1H, brs), 10.20 (1H, brs), 10.39 (1H, brs) / DMSO-d ₆
767		H	4-F	free	m.p.: 214-215 ¹ H-NMR: 3.69 (3H, s), 4.69 (2H, d, J=6.4Hz), 5.35 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.5Hz), 6.90-6.98 (1H, m), 6.98-7.13 (3H, m), 7.18 (2H, d, J=8.5Hz), 7.77 (2H, brs), 7.87 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.13 (1H, s) / DMSO-d ₆

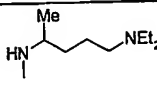
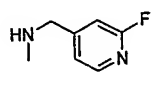
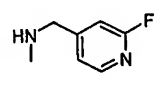
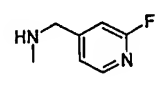
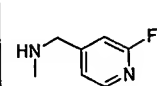
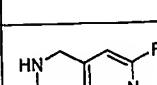
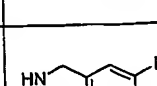
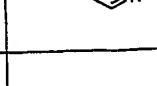
【表 3 1】
(表 30 の続き)

768		H	4-F	HCl	m.p.: 209-211 ¹ H-NMR: 4.86 (2H, brs), 6.95-7.17 (3H, m), 7.17-7.30 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.49 (2H, brs), 7.69 (2H, brs), 8.76 (1H, brs), 10.15 (1H, brs), 10.36 (1H, brs) / DMSO-d ₆
769		H	4-F	1.8HCl 0.4H ₂ O	m.p.: 212-214 ¹ H-NMR: 4.99 (2H, brs), 6.92-7.33 (4H, m), 7.33-7.47 (2H, m), 7.47-7.60 (3H, m), 7.69 (2H, brs), 8.01 (1H, d, J=7.9Hz), 8.09 (1H, d, J=7.9Hz), 9.38 (1H, brs), 10.38 (1H, brs), 10.68 (1H, brs) / DMSO-d ₆
770		H	4-F	HCl 0.5H ₂ O	m.p.: 160-162 ¹ H-NMR: 4.35 (2H, d, J=4.9Hz), 7.02-7.10 (1H, m), 7.16 (2H, t, J=7.8Hz), 7.32 (2H, t, J=7.8Hz), 7.72 (4H, brs), 8.28 (1H, brs), 9.93 (2H, brs) / DMSO-d ₆
771	MeO(CH ₂) ₂ NH-	H	4-F	HCl	m.p.: 179-181 ¹ H-NMR: 3.29 (3H, s), 3.40-3.60 (4H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.26-7.42 (2H, m), 7.50-7.84 (4H, m), 8.60 (1H, brs), 10.15-11.00 (2H, m) / DMSO-d ₆
772		H	4-F	1.3HCl 0.2H ₂ O	m.p.: 160-162 ¹ H-NMR: 3.56 (2H, s), 3.77-3.90 (2H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 5.06 (1H, s), 7.07-7.27 (3H, m), 7.27-7.44 (2H, m), 7.64 (4H, brs), 8.73 (1H, brs), 10.47 (1H, brs), 10.77 (1H, brs) / DMSO-d ₆
773	HO(CH ₂) ₂ NH-	H	4-F	HCl	m.p.: 209-211 ¹ H-NMR: 3.38-3.48 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=5.4Hz), 4.16 (1H, brs), 7.05-7.26 (3H, m), 7.27-7.43 (2H, m), 7.48-7.80 (4H, m), 8.45 (1H, brs), 10.05-10.75 (2H, m) / DMSO-d ₆
774	HO(CH ₂) ₃ NH-	H	4-F	HCl 0.1H ₂ O	m.p.: 188-189 ¹ H-NMR: 1.65-1.80 (2H, m), 3.37-3.56 (4H, m), 4.15 (1H, brs), 7.05-7.26 (3H, m), 7.27-7.43 (2H, m), 7.45-7.85 (4H, m), 8.57 (1H, brs), 10.05-10.75 (2H, m) / DMSO-d ₆
775	HO(CH ₂) ₄ NH-	H	4-F	HCl	m.p.: 185-186 ¹ H-NMR: 1.43-1.53 (2H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 3.30-3.48 (4H, m), 4.04 (1H, brs), 7.05-7.26 (3H, m), 7.27-7.42 (2H, m), 7.50-7.80 (4H, m), 8.58 (1H, brs), 9.95-10.75 (2H, m) / DMSO-d ₆
776	HO(CH ₂) ₅ NH-	H	4-F	HCl	m.p.: 178-180 ¹ H-NMR: 1.34-1.50 (4H, m), 1.53-1.60 (2H, m), 3.30-3.42 (4H, m), 4.00 (1H, brs), 7.07-7.24 (3H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.50-7.80 (4H, m), 8.58 (1H, brs), 10.05-10.75 (2H, m) / DMSO-d ₆
777	HO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH-	H	4-F	HCl	m.p.: 141-142 ¹ H-NMR: 3.43-3.60 (8H, m), 3.92 (1H, brs), 7.05-7.25 (3H, m), 7.27-7.43 (2H, m), 7.50-7.80 (4H, m), 8.37 (1H, brs), 9.95-10.60 (2H, m) / DMSO-d ₆
778		H	4-F	HCl	m.p.: 192-194 ¹ H-NMR: 1.17 (3H, d, J=6.9Hz), 3.47 (2H, d, J=5.4Hz), 4.07 (1H, brs), 7.05-7.28 (3H, m), 7.28-7.45 (2H, m), 7.66 (4H, brs), 8.56 (1H, brs), 10.45 (1H, brs), 10.84 (1H, brs) / DMSO-d ₆
779		H	4-F	HCl	m.p.: 193-195 ¹ H-NMR: 1.17 (3H, d, J=6.9Hz), 3.47 (2H, d, J=5.4Hz), 4.07 (1H, brs), 7.05-7.28 (3H, m), 7.28-7.45 (2H, m), 7.66 (4H, brs), 8.53 (1H, brs), 10.43 (1H, brs), 10.80 (1H, brs) / DMSO-d ₆

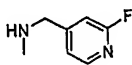
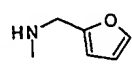
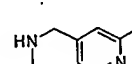
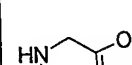
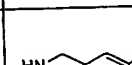
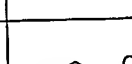
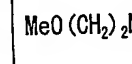
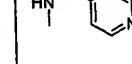
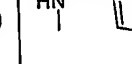

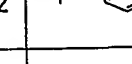
【表 3 2】
(表 31 の続き)

780		H	4-F	HCl	m. p. : 199-201 ¹ H-NMR: 0.92 (3H, d, J=7.2Hz), 1.42-1.58 (1H, m), 1.58-1.74 (1H, m), 3.50 (2H, d, J=5.4Hz), 3.91 (1H, brs), 7.05-7.28 (3H, m), 7.28-7.45 (2H, m), 7.66 (4H, brs), 8.58 (1H, brs), 10.46 (1H, brs), 10.88 (1H, brs) / DMSO-d ₆
781		H	4-F	HCl	m. p. : 199-201 ¹ H-NMR: 0.92 (3H, d, J=6.8Hz), 1.41-1.58 (1H, m), 1.58-1.75 (1H, m), 3.50 (2H, d, J=4.9Hz), 3.91 (1H, brs), 7.05-7.29 (3H, m), 7.29-7.47 (2H, m), 7.66 (4H, brs), 8.50 (1H, brs), 10.41 (1H, brs), 10.77 (1H, brs) / DMSO-d ₆
782		H	4-F	HCl	m. p. : 205-207 ¹ H-NMR: 0.95 (6H, d, J=6.3Hz), 1.87-2.04 (1H, m), 3.45-3.64 (2H, m), 3.87 (1H, brs), 7.05-7.29 (3H, m), 7.29-7.45 (2H, m), 7.67 (4H, brs), 8.68 (1H, brs), 10.47 (1H, brs), 11.03 (1H, brs) / DMSO-d ₆
783		H	4-F	HCl	m. p. : 185-186 ¹ H-NMR: 0.91 (6H, d, J=6.3Hz), 1.33-1.54 (2H, m), 1.57-1.73 (1H, m), 3.38-3.55 (2H, m), 4.10 (1H, brs), 7.07-7.28 (3H, m), 7.28-7.45 (2H, m), 7.66 (4H, brs), 8.53 (1H, brs), 10.40 (1H, brs), 10.85 (1H, brs) / DMSO-d ₆
784		H	4-F	HCl	m. p. : 161-162 ¹ H-NMR: 1.70-1.83 (1H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.04 (3H, s), 2.45-2.62 (2H, m), 3.51 (2H, d, J=4.4Hz), 4.10 (1H, brs), 7.05-7.27 (3H, m), 7.27-7.44 (2H, m), 7.66 (4H, brs), 8.44 (1H, brs), 10.31 (1H, brs), 10.64 (1H, brs) / DMSO-d ₆
785		H	4-F	HCl	m. p. : 173-174 ¹ H-NMR: 3.70 (2H, d, J=5.8Hz), 5.06 (1H, brs), 7.04-7.19 (2H, m), 7.19-7.33 (3H, m), 7.33-7.45 (5H, m), 7.51 (2H, brs), 7.67 (2H, brs), 8.92 (1H, brs), 10.18 (1H, brs), 10.50 (1H, brs) / DMSO-d ₆
786		H	4-F	HCl	m. p. : 174-175 ¹ H-NMR: 3.71 (2H, d, J=4.9Hz), 5.05 (1H, brs), 7.06-7.20 (2H, m), 7.20-7.34 (3H, m), 7.34-7.46 (5H, m), 7.50 (2H, brs), 7.68 (2H, brs), 9.18 (1H, brs), 10.34 (1H, brs), 10.79 (1H, brs) / DMSO-d ₆
787		H	4-F	HCl	m. p. : 179-181 ¹ H-NMR: 1.81-1.95 (1H, m), 1.96-2.09 (1H, m), 3.36-3.53 (2H, m), 5.16 (1H, brs), 7.04-7.38 (5H, m), 7.38-7.45 (5H, m), 7.53 (2H, d, J=5.8Hz), 7.66 (2H, brs), 9.13 (1H, brs), 10.24 (1H, brs), 10.58 (1H, brs) / DMSO-d ₆
788		H	4-F	HCl	m. p. : 154-156 ¹ H-NMR: 2.80-2.97 (1H, m), 3.04 (1H, dd, J=8.8, 16.1Hz), 3.58 (3H, s), 5.49 (1H, brs), 7.04-7.24 (3H, m), 7.24-7.40 (5H, m), 7.43 (2H, s), 7.58 (2H, d, J=5.8Hz), 7.67 (2H, brs), 8.92 (1H, brs), 10.14 (1H, brs), 10.35 (1H, brs) / DMSO-d ₆

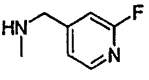
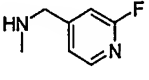
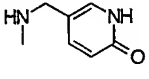
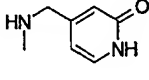
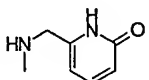
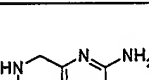
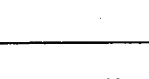
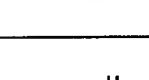
【表 3 3】
(表 32 の続き)

789	MeONH-	H	4-F	HCl 0.8H ₂ O	m. p.: 140-141 ¹ H-NMR: 3.78 (3H, s), 7.05-7.28 (3H, m), 7.28-7.43 (2H, m), 7.67 (4H, brs), 10.53 (2H, brs), 11.79 (1H, brs) / DMSO-d ₆
790	EtONH-	H	4-F	HCl 0.3H ₂ O 0.1AcOEt	m. p.: 141-143 ¹ H-NMR: 1.32 (3H, t, J=6.9Hz), 4.01 (2H, q, J=6.9Hz), 7.06-7.26 (3H, m), 7.29-7.44 (2H, m), 7.68 (4H, brs), 10.34 (2H, brs), 11.98 (1H, brs) / DMSO-d ₆
791	Me ₂ NNH-	H	4-F	HCl	m. p.: 154-156 ¹ H-NMR: 2.64 (6H, s), 7.10-7.30 (3H, m), 7.30-7.46 (2H, m), 7.52 (2H, brs), 7.72 (2H, brs), 10.41 (1H, brs), 10.97 (1H, brs), 11.88 (1H, brs) / DMSO-d ₆
792	BuNHNH-	H	4-F	HCl	m. p.: 208-209 ¹ H-NMR: 0.91 (3H, brs), 1.23-1.40 (2H, m), 1.60-1.77 (2H, m), 3.76 (2H, brs), 7.05-7.27 (3H, m), 7.27-7.45 (2H, m), 7.45-7.90 (5H, m), 9.99-11.20 (3H, m) / DMSO-d ₆
793	HO(CH ₂) ₂ NHNH-	H	4-F	2.5HCl 0.6H ₂ O	m. p.: 208-209 ¹ H-NMR: 3.74 (1H, t, J=5.4Hz), 3.86 (4H, brs), 7.05-7.28 (3H, m), 7.28-7.45 (2H, m), 7.45-7.90 (5H, m), 10.37 (2H, brs), 10.99 (1H, brs) / DMSO-d ₆
794		H	4-F	2HCl 0.5H ₂ O	m. p.: 184-187 ¹ H-NMR: 1.10-1.25 (9H, m), 1.50-1.80 (4H, m), 2.90-3.15 (6H, m), 4.02-4.08 (1H, m), 7.05-7.25 (3H, m), 7.30-7.42 (2H, m), 7.50-7.80 (4H, m), 8.59 (1H, brs), 10.05-10.80 (2H, brs) / DMSO-d ₆
795		4-Me	4-F	HCl	m. p.: 201-204 ¹ H-NMR: 2.20-2.35 (3H, m), 4.62 (2H, brs), 5.56 (1H, brs), 6.95-7.80 (10H, m), 8.21 (1H, d, J=5.4Hz), 8.86 (1H, brs), 9.80-10.75 (2H, m) / DMSO-d ₆
796		4-MeO	4-F	HCl	m. p.: 212-214 ¹ H-NMR: 3.70-3.77 (3H, m), 4.50-4.75 (3H, m), 6.70-6.98 (2H, m), 7.02-7.78 (10H, m), 8.21 (1H, d, J=4.9Hz), 8.73 (1H, brs), 9.86-10.38 (2H, m) / DMSO-d ₆
797		4-Cl	4-F	HCl	m. p.: 214-215 ¹ H-NMR: 4.10 (1H, brs), 4.61 (2H, brs), 6.98-7.42 (6H, m), 7.43-7.85 (4H, m), 8.21 (1H, d, J=5.3Hz), 8.49 (1H, brs), 9.60-10.50 (2H, m) / DMSO-d ₆
798		4-CF ₃	4-F	HCl 0.2H ₂ O	m. p.: 210-213 ¹ H-NMR: 4.45-5.10 (3H, m), 6.80-7.24 (3H, m), 7.30-7.39 (1H, m), 7.45-7.85 (5H, m), 7.90-8.05 (1H, m), 8.21 (1H, d, J=5.4Hz), 8.45-8.72 (1H, m), 9.70-10.50 (2H, m) / DMSO-d ₆
799		3-F	4-F	HCl	m. p.: 213-215 ¹ H-NMR: 4.17 (1H, brs), 4.55-4.70 (2H, m), 6.75-6.90 (1H, m), 7.00-7.90 (9H, m), 8.16-8.22 (1H, m), 8.44 (1H, brs), 9.55-10.20 (2H, m) / DMSO-d ₆
800		3-Me	4-F	HCl	m. p.: 195-197 ¹ H-NMR: 2.10-2.35 (3H, m), 4.64 (2H, brs), 5.76 (1H, brs), 6.80-7.00 (1H, m), 7.01-7.80 (9H, m), 8.21 (1H, d, J=4.9Hz), 8.87 (1H, brs), 9.90-10.65 (2H, m) / DMSO-d ₆
801		3-MeO	4-F	HCl	m. p.: 174-175 ¹ H-NMR: 3.60-3.80 (3H, m), 4.50-4.74 (2H, m), 5.81 (1H, brs), 6.57-6.78 (1H, m), 7.00-7.80 (9H, m), 8.21 (1H, d, J=3.9Hz), 8.89 (1H, brs), 9.90-10.70 (2H, m) / DMSO-d ₆

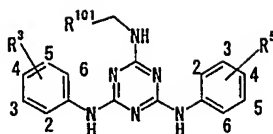
【表 3 4】
(表 33 の続き)

802		H	4-Cl	HCl	m. p. : 179-181 ¹ H-NMR: 4.64 (2H, brs), 6.95-7.42 (7H, m), 7.45-7.85 (4H, m), 8.21 (1H, d, J=4.9Hz), 8.40-8.90 (1H, m), 9.70-10.40 (2H, m) / DMSO-d ₆
803		H	4-Cl	HCl	m. p. : 187-188 ¹ H-NMR: 4.58 (2H, brs), 6.30-6.50 (2H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.30-7.44 (4H, m), 7.52-7.80 (5H, m), 8.95 (1H, brs), 10.10-10.80 (2H, m) / DMSO-d ₆
804		H	4-Me	HCl 0.2H ₂ O	m. p. : 176-177 ¹ H-NMR: 1.95 (2H, d, J=17), 4.62 (2H, brs), 6.98-7.78 (11H, m), 7.42-7.80 (4H, m), 8.21 (1H, d, J=5.4Hz), 8.79 (1H, brs), 9.85-10.50 (2H, m) / DMSO-d ₆
805		H	4-Me	HCl	m. p. : 173-174 ¹ H-NMR: 2.29 (3H, d, J=4.3Hz), 4.58 (2H, brs), 6.25-6.55 (2H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.28-7.42 (2H, m), 7.43-7.75 (5H, m), 9.11 (1H, brs), 10.20-11.00 (2H, m) / DMSO-d ₆
806		H	4-MeO	HCl 0.1H ₂ O	m. p. : 176-177 ¹ H-NMR: 3.75 (3H, d, J=12.7), 4.64 (2H, brs), 6.70-7.00 (2H, m), 7.02-7.78 (9H, m), 8.21 (1H, d, J=5.3Hz), 9.08 (1H, brs), 9.95-10.75 (2H, m) / DMSO-d ₆
807		H	4-MeO	HCl	m. p. : 145-148 ¹ H-NMR: 3.76 (3H, d, J=2.5Hz), 4.58 (2H, brs), 6.20-6.54 (2H, m), 6.90-6.98 (2H, m), 7.05-7.18 (1H, m), 7.25-7.42 (2H, m), 7.43-7.75 (5H, m), 9.05 (1H, brs), 10.05-10.85 (2H, m) / DMSO-d ₆
808	MeO(CH ₂) ₂ NH-	H	4-MeO	1.4HCl	m. p. : 169-170 ¹ H-NMR: 3.29 (3H, s), 3.45-3.63 (4H, m), 3.73-3.80 (3H, m), 6.85-7.03 (2H, m), 7.05-7.22 (1H, m), 7.25-7.80 (6H, m), 8.83 (1H, brs), 10.15-11.20 (2H, m) / DMSO-d ₆
809		H	4-CF ₃	HCl 0.1H ₂ O	m. p. : 178-180 ¹ H-NMR: 4.64 (2H, brs), 6.98-7.42 (5H, m), 7.45-8.04 (7H, m), 8.21 (1H, d, J=5.4Hz), 8.46-8.75 (1H, m), 9.73-10.40 (2H, m) / DMSO-d ₆
810		H	4-CF ₃	HCl	m. p. : 157-159 ¹ H-NMR: 4.59 (2H, brs), 6.32-6.46 (2H, m), 7.05-7.16 (1H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.60-7.75 (5H, m), 7.88-8.04 (2H, m), 8.60-9.00 (1H, m), 10.05-10.70 (2H, m) / DMSO-d ₆
811		H	3-F	HCl	m. p. : 204-206 ¹ H-NMR: 4.54-4.70 (2H, m), 5.95 (1H, brs), 6.76-6.92 (1H, m), 6.98-7.95 (10H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.60 (1H, brs), 9.70-10.40 (2H, m) / DMSO-d ₆
812		H	3-Me	HCl 0.1H ₂ O	m. p. : 184-185 ¹ H-NMR: 2.15-2.35 (3H, m), 4.65 (2H, brs), 6.85-7.00 (2H, m), 7.03-7.80 (9H, m), 8.22 (1H, d, J=4.8Hz), 8.99 (1H, brs), 10.05-10.70 (2H, m) / DMSO-d ₆
813		H	3-Me	HCl	m. p. : 144-147 ¹ H-NMR: 2.25-2.35 (3H, m), 4.59 (2H, brs), 6.30-6.50 (2H, m), 6.91-6.98 (1H, m), 7.10-7.25 (2H, m), 7.30-7.75 (7H, m), 8.99 (1H, brs), 10.10-10.75 (2H, m) / DMSO-d ₆

【表 35】
(表 34 の続き)

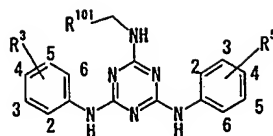
814		H	3,4-diF	HCl	m.p.: 199-202 ¹ H-NMR: 4.54-4.72 (2H, m), 6.18 (1H, brs), 6.95-8.15 (10H, m), 8.21 (1H, d, J=4.9Hz), 8.40-9.00 (1H, m), 9.70-10.50 (2H, m) / DMSO-d ₆
815		H	4-F, 3-Me	HCl	m.p.: 190-191 ¹ H-NMR: 2.05-2.30 (3H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 6.95-7.75 (10H, m), 8.21 (1H, d, J=4.9Hz), 8.82 (1H, brs), 9.85-10.50 (2H, m) / DMSO-d ₆
816		H	4-F	0.9HCl H ₂ O	m.p.: 172-174 ¹ H-NMR: 4.39 (2H, brs), 6.61 (1H, d, J=9.3Hz), 7.05-7.29 (3H, m), 7.29-7.44 (2H, m), 7.44-7.89 (7H, m), 9.19 (1H, brs), 10.61 (1H, brs), 10.88 (1H, brs) / DMSO-d ₆
817		H	4-F	1.6HCl 1.5H ₂ O	m.p.: 157-158 ¹ H-NMR: 4.47 (2H, brs), 6.45 (1H, d, J=6.9Hz), 6.54 (1H, s), 7.04-7.26 (4H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 7.34-7.44 (1H, m), 7.54 (2H, brs), 7.58 (1H, d, J=6.9Hz), 7.68 (2H, brs), 9.19 (1H, brs), 10.45 (1H, brs), 10.77 (1H, brs) / DMSO-d ₆
818		H	4-F	1.6HCl 0.5H ₂ O	m.p.: 157-158 ¹ H-NMR: 4.47 (2H, brs), 6.36 (1H, s), 6.44 (1H, d, J=8.8Hz), 7.14-7.26 (3H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 7.34-7.43 (1H, m), 7.43-7.60 (4H, m), 7.68 (2H, brs), 8.99 (1H, brs), 10.41 (1H, brs), 10.74 (1H, brs) / DMSO-d ₆
819		H	4-F	2HCl 0.8H ₂ O	m.p.: 164-165 ¹ H-NMR: 4.60 (2H, d, J=5.4Hz), 6.78 (1H, d, J=6.9Hz), 6.90 (1H, d, J=8.8Hz), 6.95-7.23 (3H, m), 7.23-7.40 (2H, m), 7.57 (2H, brs), 7.70 (2H, brs), 7.82-7.95 (1H, m), 8.19 (2H, brs), 8.55 (1H, brs), 10.11 (2H, brs), 14.24 (1H, brs) / DMSO-d ₆
820		H	4-F	free	m.p.: 223-225 ¹ H-NMR: 4.74 (2H, brs), 7.00-7.26 (4H, m), 7.26-7.44 (2H, m), 7.54 (2H, brs), 7.68 (3H, brs), 8.79 (1H, s), 8.97 (1H, brs), 10.35 (1H, brs), 10.61 (1H, brs) / DMSO-d ₆
821		H	4-F	2HCl 0.5H ₂ O	m.p.: 202-203 ¹ H-NMR: 4.63 (2H, brs), 7.03-7.26 (3H, m), 7.26-7.45 (2H, m), 7.62 (5H, brs), 8.96 (1H, brs), 9.09 (1H, s), 10.51 (2H, brs), 14.65 (2H, brs) / DMSO-d ₆

【表 3 6】

(上記式中の数字 2 乃至 6 は基 R³ 及び R⁵ それぞれの結合位置を示す。)

No	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵	No	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵	No	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵
1	3-FPy-2-yl	H	H	27	5-FPy-2-yl	H	4-MeO	53	2-FPy-3-yl	H	4-F
2	3-FPy-2-yl	H	4-F	28	5-FPy-2-yl	4-Me	4-F	54	2-FPy-3-yl	4-F	4-F
3	3-FPy-2-yl	4-F	4-F	29	5-FPy-2-yl	4-MeO	4-F	55	2-FPy-3-yl	H	4-MeO
4	3-FPy-2-yl	H	4-MeO	30	6-FPy-2-yl	H	H	56	2-FPy-3-yl	4-Me	4-F
5	3-FPy-2-yl	4-Me	4-F	31	6-FPy-2-yl	4-F	4-F	57	2-FPy-3-yl	4-MeO	4-F
6	3-FPy-2-yl	4-MeO	4-F	32	6-FPy-2-yl	H	4-MeO	58	4-FPy-3-yl	H	H
7	4-FPy-2-yl	H	H	33	6-FPy-2-yl	4-Me	4-F	59	4-FPy-3-yl	H	4-F
8	4-FPy-2-yl	H	4-F	34	6-FPy-2-yl	4-MeO	4-F	60	4-FPy-3-yl	4-F	4-F
9	4-FPy-2-yl	4-F	4-F	35	5-FPy-3-yl	H	H	61	4-FPy-3-yl	H	4-MeO
10	4-FPy-2-yl	H	4-MeO	36	5-FPy-3-yl	H	4-F	62	4-FPy-3-yl	4-Me	4-F
11	4-FPy-2-yl	4-Me	4-F	37	5-FPy-3-yl	4-F	4-F	63	4-FPy-3-yl	4-MeO	4-F
12	4-FPy-2-yl	4-MeO	4-F	38	5-FPy-3-yl	H	4-MeO	64	6-FPy-3-yl	H	H
13	5-FPy-2-yl	H	H	39	5-FPy-3-yl	4-Me	4-F	65	6-FPy-3-yl	H	4-F
14	5-FPy-2-yl	H	4-F	40	5-FPy-3-yl	4-MeO	4-F	66	6-FPy-3-yl	4-F	4-F
15	5-FPy-2-yl	4-F	4-F	41	2-FPy-3-yl	H	H	67	6-FPy-3-yl	H	4-MeO
16	3-FPy-4-yl	4-F	4-F	42	3-FPy-4-yl	4-MeO	4-F	68	6-FPy-3-yl	4-Me	4-F
17	3-FPy-4-yl	H	MeO	43	3-FPy-4-yl	H	H	69	6-FPy-3-yl	4-MeO	4-F
18	3-FPy-4-yl	4-Me	4-F	44	3-FPy-4-yl	H	4-F	70	2-FPy-4-yl	H	H
19		H	H	45		H	H	71		4-MeO	4-F
20		4-F	4-F	46		H	4-F	72		H	H
21		H	4-MeO	47		4-F	4-F	73		H	4-F
22		4-Me	4-F	48		H	4-MeO	74		4-F	4-F
23		4-MeO	4-F	49		4-Me	4-F	75		H	4-MeO
24		H	4-MeO	50		H	H	76		4-Me	4-F
25		4-Me	4-F	51		H	4-F	77		4-MeO	4-F
26		4-MeO	4-F	52		4-F	4-F	78		H	H

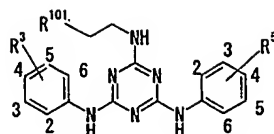
【表 37】



(上記式中の数字 2 乃至 6 は基 R^3 及び R^5 それぞれの結合位置を示す。)

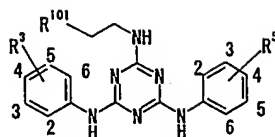
No	R^{101}	R^3	R^5	No	R^{101}	R^3	R^5	No	R^{101}	R^3	R^5
79		H	4-F	90		H	H	101		H	H
80		4-F	4-F	91		H	4-F	102		H	4-F
81		H	4-MeO	92		4-F	4-F	103		4-F	4-F
82		4-Me	4-F	93		H	4-MeO	104		4-Me	4-F
83		4-MeO	4-F	94		4-Me	4-F	105		4-MeO	4-F
84		H	H	95		4-MeO	4-F	106		H	H
85		H	4-F	96		H	H	107		H	4-F
86		F	F	97		4-F	4-F	108		4-F	4-F
87		H	4-MeO	98		H	4-MeO	109		H	4-MeO
88		4-Me	4-F	99		4-Me	4-F	110		4-Me	4-F
89		4-MeO	4-F	100		4-MeO	4-F	111		4-MeO	4-F

【表 38】

(上記式中の数字 2 乃至 6 は基 R³ 及び R⁵ それぞれの結合位置を示す。)

No	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵	No	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵	No	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵
112	3-FPy-2-yl	H	H	138	5-FPy-2-yl	H	4-MeO	164	2-FPy-3-yl	H	4-F
113	3-FPy-2-yl	H	4-F	139	5-FPy-2-yl	4-Me	4-F	165	2-FPy-3-yl	4-F	4-F
114	3-FPy-2-yl	4-F	4-F	140	5-FPy-2-yl	4-MeO	4-F	166	2-FPy-3-yl	H	4-MeO
115	3-FPy-2-yl	H	4-MeO	141	6-FPy-2-yl	H	H	167	2-FPy-3-yl	4-Me	4-F
116	3-FPy-2-yl	4-Me	4-F	142	6-FPy-2-yl	4-F	4-F	168	2-FPy-3-yl	4-MeO	4-F
117	3-FPy-2-yl	4-MeO	4-F	143	6-FPy-2-yl	H	4-MeO	169	4-FPy-3-yl	H	H
118	4-FPy-2-yl	H	H	144	6-FPy-2-yl	4-Me	4-F	170	4-FPy-3-yl	H	4-F
119	4-FPy-2-yl	H	4-F	145	6-FPy-2-yl	4-MeO	4-F	171	4-FPy-3-yl	4-F	4-F
120	4-FPy-2-yl	4-F	4-F	146	5-FPy-3-yl	H	H	172	4-FPy-3-yl	H	4-MeO
121	4-FPy-2-yl	H	4-MeO	147	5-FPy-3-yl	H	4-F	173	4-FPy-3-yl	4-Me	4-F
122	4-FPy-2-yl	4-Me	4-F	148	5-FPy-3-yl	4-F	4-F	174	4-FPy-3-yl	4-MeO	4-F
123	4-FPy-2-yl	4-MeO	4-F	149	5-FPy-3-yl	H	4-MeO	175	6-FPy-3-yl	H	H
124	5-FPy-2-yl	H	H	150	5-FPy-3-yl	4-Me	4-F	176	6-FPy-3-yl	H	4-F
125	5-FPy-2-yl	H	4-F	151	5-FPy-3-yl	4-MeO	4-F	177	6-FPy-3-yl	4-F	4-F
126	5-FPy-2-yl	4-F	4-F	152	2-FPy-3-yl	H	H	178	6-FPy-3-yl	H	4-MeO
127	3-FPy-4-yl	4-F	4-F	153	3-FPy-4-yl	4-MeO	4-F	179	6-FPy-3-yl	4-Me	4-F
128	3-FPy-4-yl	H	MeO	154	3-FPy-4-yl	H	H	180	6-FPy-3-yl	4-MeO	4-F
129	3-FPy-4-yl	4-Me	4-F	155	3-FPy-4-yl	H	4-F	181	2-FPy-4-yl	H	H
130	2-FPy-4-yl	H	H	156	2-FPy-4-yl	4-F	4-F	182	2-FPy-4-yl	4-Me	4-F
131	2-FPy-4-yl	H	4-F	157	2-FPy-4-yl	H	4-MeO	183	2-FPy-4-yl	4-MeO	4-F
132		H	H	158		H	H	184		4-MeO	4-F
133		4-F	4-F	159		H	4-F	185		H	H
134		H	4-MeO	160		4-F	4-F	186		H	4-F
135		4-Me	4-F	161		H	4-MeO	187		4-F	4-F
136		4-MeO	4-F	162		4-Me	4-F	188		H	4-MeO
137		H	4-MeO	163		H	H	189		4-Me	4-F

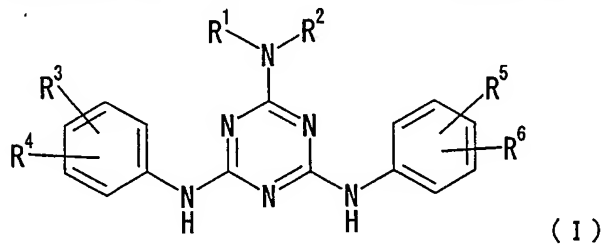
【表 38】

(上記式中の数字 2 乃至 6 は基 R³ 及び R⁵ それぞれの結合位置を示す。)

No	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵	No	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵	No	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵
190		4-Me	4-F	203		H	4-F	216		4-MeO	4-F
191		4-MeO	4-F	204		4-F	4-F	217		H	H
192		H	4-F	205		H	H	218		H	H
193		4-F	4-F	206		H	4-F	219		H	4-F
194		H	4-MeO	207		4-F	4-F	220		4-F	4-F
195		4-Me	4-F	208		H	4-MeO	221		4-Me	4-F
196		4-MeO	4-F	209		4-Me	4-F	222		4-MeO	4-F
197		H	H	210		4-MeO	4-F	223		H	H
198		H	4-F	211		H	H	224		H	4-F
199		F	F	212		4-F	4-F	225		4-F	4-F
200		H	4-MeO	213		H	4-MeO	226		H	4-MeO
201		4-Me	4-F	214		4-Me	4-F	227		4-Me	4-F
202		4-MeO	4-F	215		4-MeO	4-F	228		4-MeO	4-F

請求の範囲

1. BEC1カリウムチャネル阻害作用を有する物質を有効成分とする抗痴呆薬。
2. BEC1カリウムチャネル阻害作用を有する物質が式(1)に示される2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である抗痴呆薬。



(式中の記号は次の通りである。)

R^1 及び R^2 : 同一又は異なって, H, OH, アルキル-O-, アリール-CO-, H_2N , OHで置換されていてもよいアルキル-NH, (アルキル) $_2$ N, 置換されていてもよい炭化水素基, 置換されていてもよいヘテロ環, 又は R^1 , R^2 及び隣接するNと一体となって含窒素ヘテロ環を形成することができ, 当該環は置換されていてもよい。

R^3 , R^4 , R^5 及び R^6 : 同一又は異なって, (i)H, (ii)CN, (iii) NO_2 , (iv)ハロゲン, (v)(1)CN, (2)ハロゲン若しくは(3)OHで置換されていてもよい低級アルキル, (vi)シクロアルキル, (vii)低級アルキルで置換されていてもよいアリール, (ix)低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環,

(x) R^7R^8N (R^7 及び R^8 : 同一又は異なって, (1)H, (2)アリール若しくは $R^9-O-CO-$ で置換されていてもよい低級アルキル (R^9 : (1)H, 若しくはアリールで置換されていてもよい低級アルキル),

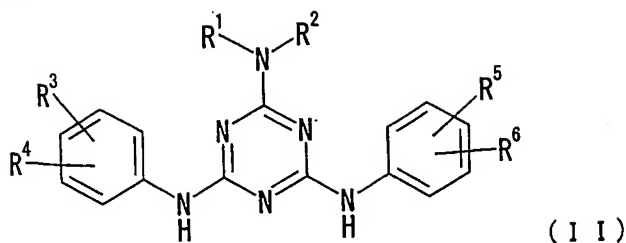
(xi) $R^{10}-T^1-$ (R^{10} : (1)H, (2)アリール, $HO-C_{1-10}$ アルキレン-O-若しくはHOで置換されていてもよい低級アルキル, 若しくは(3)アリール, T^1 : O若しくはS), 又は(xii) $R^{11}-T^2-$ (R^{11} : (1)OH, (2) R^7R^8N , (3)低級アルキル-O-, (4)低級アルキル, (5)アリール, 若しくは(6)ヘテロ環 (T^2 : CO若しくは SO_2)),

更に R^3 , R^4 及び隣接するC若しくは R^5 , R^6 及び隣接するCと一体となってヘテロ環, 環状炭化水素環を形成しベンゼン環と縮合することができる。))。

3. 式(1)に示される2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする配列番号2に記載のBEC1カリウムチャネル阻害剤。

4. 式(11)に示される2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される

塩



(式中の記号は次の通りである。)

R^1 及び R^2 : 同一又は異なって、H, OH, アルキル-O-, アリール-CO-, H_2N , OH で置換されていてもよいアルキル-NH, (アルキル) $_2N$, 置換されていてもよい炭化水素基, 置換されていてもよいヘテロ環, 又は R^1 , R^2 及び隣接するNと一体となって含窒素ヘテロ環を形成することができ、当該環は置換されていてもよい。

R^3 , R^4 , R^5 及び R^6 : 同一又は異なって、(i) H, (ii) CN, (iii) NO_2 , (iv) ハロゲン, (v) (1) CN, (2) ハロゲン若しくは (3) OH で置換されていてもよい低級アルキル, (vi) シクロアルキル, (vii) 低級アルキルで置換されていてもよいアリール, (ix) 低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環, (x) R^7R^8N - (R^7 及び R^8 : 同一又は異なって、(1) H, (2) アリール若しくは R^9-O-CO - で置換されていてもよい低級アルキル (R^9 : (1) H, 若しくはアリールで置換されていてもよい低級アルキル), (xi) $R^{10}-T^1$ - (R^{10} : (1) H, (2) アリール, $HO-C_{1-10}$ アルキレン-O-若しくはHOで置換されていてもよい低級アルキル, 若しくは (3) アリール, T^1 : O 若しくはS), 又は (xii) $R^{11}-T^2$ - (R^{11} : (1) OH, (2) R^7R^8N -, (3) 低級アルキル-O-, (4) 低級アルキル, (5) アリール, 若しくは (6) ヘテロ環 (T^2 : CO 若しくは SO_2)),

更に R^3 , R^4 及び隣接するC若しくは R^5 , R^6 及び隣接するCと一体となってヘテロ環, 環状炭化水素環を形成しベンゼン環と縮合することができる。

但し、上記式 (I I) 中 R^1 及び R^2 が同一又は異なって、(i) H, NH_2 , シクロヘキシル, 置換されていてもよいフェニル, $R^a-(CH_2)_2-$ (R^a : HS, HO, R^7R^8N , COOH, エトキシ, CN, モルホリノ, クロ), 以下①乃至⑤の置換基で置換されていてもよいアルキル (① $HOOC$, ② アルキル-O-CO-, ③ 置換されていてもよいフェニル, ④ $R^7R^8NCONHCO$, 又は⑤ $R^7R^8NCONHCO$ -), アルケニル, フェニル-S-, フェニル- SO_2 -, 置換されていてもよいフェニルNHCS-, 置換されていてもよいフェニルNHCO-, アルキル-O-CO-, H_2NCS , クロ-COCH $_2$ -, 置換されていてもよい1,3,4-オキサゾール-2-イルメチル, 或いは R^1 , R^2 及び隣接するCと一体になってピラゾー

ル-1-イル, インド-ル-1-イル, インタゾ-ル-2-イル, ビペリジン-1-イル若しくはモルホリン-4-イルであり且つ R^3 , R^4 , R^5 及び R^6 が同一又は異なつて, H, ハロゲン, NO_2 , アセチル, HO, 低級アルキル-O-, $HOO-$, 低級アルキル-O-CO-, H_2NSO_2- , 又は低級アルキルである場合を除く。

5. 請求の範囲4に記載の2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩からなる医薬組成物。

SEQUENCE LISTING

<110> Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> 2,4,6,-triamino-1,3,5-Triazin derivateves

<130> Y0307-PCT

<150> JP2002-028844

<151> 2002-2-5

<160> 12

<170> PatentIn version 3.0

<210> 1

<211> 3252

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1).. (3252)

<400> 1

atg	cgg	gcc	atg	cgg	ggc	ctc	ctg	gcg	cct	cag	aac	acc	ttc	ctg	gac	48
Met	Pro	Ala	Met	Arg	Gly	Leu	Leu	Ala	Pro	Gln	Asn	Thr	Phe	Leu	Asp	
1			5					10					15			

acc	atc	gct	acg	cgc	ttc	gac	ggc	acg	cac	agt	aac	ttc	gtg	ctg	ggc	96
Thr	Ile	Ala	Thr	Arg	Phe	Asp	Gly	Thr	His	Ser	Asn	Phe	Val	Leu	Gly	
		20					25						30			

aac	gcc	cag	gtg	gcg	ggg	ctc	ttc	ccc	gtg	gtc	tac	tgc	tct	gat	ggc	144
Asn	Ala	Gln	Val	Ala	Gly	Leu	Phe	Pro	Val	Val	Tyr	Cys	Ser	Asp	Gly	
	35					40						45				

ttc	tgt	gac	ctc	acg	ggc	ttc	tcc	cgg	gct	gag	gtc	atg	cag	cgg	ggc	192
Phe	Cys	Asp	Leu	Thr	Gly	Phe	Ser	Arg	Ala	Glu	Val	Met	Gln	Arg	Gly	
	50					55					60					

288

336

384

432

480

528

576

624

aag ggg gtg ttt ggg gag aaa cca aac ttg cct gag tac aaa gta gcc 624
Lys Gly Val Phe Gly Glu Lys Pro Asn Leu Pro Glu Tyr Lys Val Ala
195 200 205

3/17

gcc atc cgg aag tgc ccc ttc atc ctg ttg cac tgt ggg gca ctg aga	672
Ala Ile Arg Lys Ser Pro Phe Ile Leu Leu His Cys Gly Ala Leu Arg	
210 215 220	
gcc acc tgg gat ggc ttc atc ctg ctc gcc aca ctc tat gtg gct gtc	720
Ala Thr Trp Asp Gly Phe Ile Leu Leu Ala Thr Leu Tyr Val Ala Val	
225 230 235 240	
act gtg ccc tac agc gtg tgt gtg agc aca gca cgg gag ccc agt gcc	768
Thr Val Pro Tyr Ser Val Cys Val Ser Thr Ala Arg Glu Pro Ser Ala	
245 250 255	
gcc cgc ggc cgc ccc agc gtc tgt gac ctg gcc gtg gag gtc ctc ttc	816
Ala Arg Gly Pro Pro Ser Val Cys Asp Leu Ala Val Glu Val Leu Phe	
260 265 270	
atc ctt gac att gtg ctg aat ttc cgt acc aca ttc gtg tcc aag tgc	864
Ile Leu Asp Ile Val Leu Asn Phe Arg Thr Thr Phe Val Ser Lys Ser	
275 280 285	
ggc cag gtg gtg ttt gcc cca aag tcc att tgc ctc cac tac gtc acc	912
Gly Gln Val Val Phe Ala Pro Lys Ser Ile Cys Leu His Tyr Val Thr	
290 295 300	
acc tgg ttc ctg ctg gat gtc atc gca ggc ctg ccc ttt gac ctg cta	960
Thr Trp Phe Leu Leu Asp Val Ile Ala Ala Leu Pro Phe Asp Leu Leu	
305 310 315 320	
cat gcc ttc aag gtc aac gtg tac ttc ggg gcc cat ctg ctg aag aag	1008
His Ala Phe Lys Val Asn Val Tyr Phe Gly Ala His Leu Leu Lys Thr	
325 330 335	
gtg cgc ctg ctg cgc ctg ctg cgc ctg ctt ccg cgg ctg gac cgg tac	1056
Val Arg Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Leu Pro Arg Leu Asp Arg Tyr	
340 345 350	

tog cag tac agc gcc gtg gtg ctg aca ctg ctc atg gcc gtg ttc gcc Ser Gln Tyr Ser Ala Val Val Leu Thr Leu Leu Met Ala Val Phe Ala 355 360 365	1104
ctg ctc gcg cac tgg gtc gcc tgc gtc tgg ttt tac att ggc cag cgg Leu Leu Ala His Trp Val Ala Cys Val Trp Phe Tyr Ile Gly Gln Arg 370 375 380	1152
gag atc gag agc agc gaa tcc gag ctg cct gag att ggc tgg ctg cag Glu Ile Glu Ser Ser Glu Ser Glu Leu Pro Glu Ile Gly Trp Leu Gln 385 390 395 400	1200
gag ctg gcc cgc oga ctg gag act ccc tac tac ctg gtg ggc cgg agg Glu Leu Ala Arg Arg Leu Glu Thr Pro Tyr Tyr Leu Val Gly Arg Arg 405 410 415	1248
cca gct gga ggg aac agc tcc gcc cag agt gac aac tgc agc agc agc Pro Ala Gly Gly Asn Ser Ser Gly Gln Ser Asp Asn Cys Ser Ser Ser 420 425 430	1296
agc gag gcc aac ggg acg ggg ctg gag ctg ctg ggc ggc ccg tcg ctg Ser Glu Ala Asn Gly Thr Gly Leu Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Leu 435 440 445	1344
cgc agc gcc tac atc acc tcc ctc tac ttc gca ctc agc agc ctc acc Arg Ser Ala Tyr Ile Thr Ser Leu Tyr Phe Ala Leu Ser Ser Leu Thr 450 455 460	1392
agc gtg ggc ttc ggc aac gtg tcc gcc aac acg gac acc gag aag atc Ser Val Gly Phe Gly Asn Val Ser Ala Asn Thr Asp Thr Glu Lys Ile 465 470 475 480	1440
ttc tcc atc tgc acc atg ctc atc gcc gcc ctg atg cac gcg gtg gtg Phe Ser Ile Cys Thr Met Leu Ile Gly Ala Leu Met His Ala Val Val 485 490 495	1488

ttt ggg aac gtg acg gcc atc atc cag cgc atg tac gcc cgc cgc ttt	1536
Phe Gly Asn Val Thr Ala Ile Ile Gln Arg Met Tyr Ala Arg Arg Phe	
500 505 510	
ctg tac cac agc cgc acg cgc gac ctg cgc gac tac atc cgc atc cac	1584
Leu Tyr His Ser Arg Thr Arg Asp Leu Arg Asp Tyr Ile Arg Ile His	
515 520 525	
cgt atc ccc aag ccc ctc aag cag cgc atg ctg gag tac ttc cag gcc	1632
Arg Ile Pro Lys Pro Leu Lys Gln Arg Met Leu Glu Tyr Phe Gln Ala	
530 535 540	
acc tgg gcg gtg aac aat ggc atc gac acc acc gag ctg ctg cag agc	1680
Thr Trp Ala Val Asn Asn Gly Ile Asp Thr Thr Glu Leu Leu Gln Ser	
545 550 555 560	
ctc cct gac gag ctg cgc gca gac atc gcc atg cac ctg cac aag gag	1728
Leu Pro Asp Glu Leu Arg Ala Asp Ile Ala Met His Leu His Lys Glu	
565 570 575	
gtc ctg cag ctg cca ctg ttt gag gcg gcc agc cgc ggc tgc ctg cgg	1776
Val Leu Gln Leu Pro Leu Phe Glu Ala Ala Ser Arg Gly Cys Leu Arg	
580 585 590	
gca ctg tct ctg gcc ctg cgg ccc gcc ttc tgc acg ccg ggc gag tac	1824
Ala Leu Ser Leu Ala Leu Arg Pro Ala Phe Cys Thr Pro Gly Glu Tyr	
595 600 605	
ctc atc cac caa ggc gat gcc ctg cag gcc ctc tac ttt gtc tgc tct	1872
Leu Ile His Gln Gly Asp Ala Leu Gln Ala Leu Tyr Phe Val Cys Ser	
610 615 620	
ggc tcc atg gag gtg ctc aag ggt ggc acc gtg ctc gcc atc cta ggg	1920
Gly Ser Met Glu Val Leu Lys Gly Gly Thr Val Leu Ala Ile Leu Gly	
625 630 635 640	

6/17

aag ggc gac ctg atc ggc tgt gag ctg ccc cgg cgg gag cag gtg gta Lys Gly Asp Leu Ile Gly Cys Glu Leu Pro Arg Arg Glu Gln Val Val 645 650 655	1968
aag gcc aat gcc gac gtg aag ggg ctg acg tac tgc gtc ctg cag tgt Lys Ala Asn Ala Asp Val Lys Gly Leu Thr Tyr Cys Val Leu Gln Cys 660 665 670	2016
ctg cag ctg gct ggc ctg cac gac agc ctt gcg ctg tac ccc gag ttt Leu Gln Leu Ala Gly Leu His Asp Ser Leu Ala Leu Tyr Pro Glu Phe 675 680 685	2064
gcc ccg cgc ttc agt cgt ggc ctc cga ggg gag ctc agc tac aac ctg Ala Pro Arg Phe Ser Arg Gly Leu Arg Gly Glu Leu Ser Tyr Asn Leu 690 695 700	2112
ggt gct ggg gga ggc tct gca gag gtg gac acc agc tcc ctg agc ggc Gly Ala Gly Gly Gly Ser Ala Glu Val Asp Thr Ser Ser Leu Ser Gly 705 710 715 720	2160
gac aat acc ctt atg tcc acg ctg gag gag aag gag aca gat ggg gag Asp Asn Thr Leu Met Ser Thr Leu Glu Glu Lys Glu Thr Asp Gly Glu 725 730 735	2208
cag ggc ccc acg gtc tcc cca gcc cca gct gat gag ccc tcc agc ccc Gln Gly Pro Thr Val Ser Pro Ala Pro Ala Asp Glu Pro Ser Ser Pro 740 745 750	2256
ctg ctg tcc cct ggc tgc acc tcc tca tcc tca gct gcc aag ctg cta Leu Leu Ser Pro Gly Cys Thr Ser Ser Ser Ser Ala Ala Lys Leu Leu 755 760 765	2304
tcc cca ogt cga aca gca ccc cgg cct cgt cta ggt ggc aga ggg agg Ser Pro Arg Arg Thr Ala Pro Arg Pro Arg Leu Gly Gly Arg Gly Arg 770 775 780	2352

7/17

cca ggc agg gca ggg gct ttg aag gct gag gct ggc ccc tct gct ccc		2400	
Pro Gly Arg Ala Gly Ala Leu Lys Ala Glu Ala Gly Pro Ser Ala Pro			
785	790	795	800
cca cgg gcc cta gag ggg cta cgg ctg ccc ccc atg cca tgg aat gtg		2448	
Pro Arg Ala Leu Glu Gly Leu Arg Leu Pro Pro Met Pro Trp Asn Val			
	805	810	815
ccc cca gat ctg agc ccc agg gta gta gat ggc att gaa gac ggc tgt		2496	
Pro Pro Asp Leu Ser Pro Arg Val Val Asp Gly Ile Glu Asp Gly Cys			
	820	825	830
ggc tcg gac cag ccc aag ttc tct ttc cgc gtg ggc cag tct ggc ccg		2544	
Gly Ser Asp Gln Pro Lys Phe Ser Phe Arg Val Gly Gln Ser Gly Pro			
	835	840	845
gaa tgt agc agc agc ccc tcc cct gga cca gag agc ggc ctg ctc act		2592	
Glu Cys Ser Ser Ser Pro Ser Pro Gly Pro Glu Ser Gly Leu Leu Thr			
	850	855	860
gtt ccc cat ggg ccc agc gag gca agg aac aca gac aca ctg gac aag		2640	
Val Pro His Gly Pro Ser Glu Ala Arg Asn Thr Asp Thr Leu Asp Lys			
865	870	875	880
ctt cgg cag gcg gtg aca gag ctg tca gag cag gtg ctg cag atg cgg		2688	
Leu Arg Gln Ala Val Thr Glu Leu Ser Glu Gln Val Leu Gln Met Arg			
	885	890	895
gaa gga ctg cag tca ctt cgc cag gct gtg cag ctt gtc ctg gcg ccc		2736	
Glu Gly Leu Gln Ser Leu Arg Gln Ala Val Gln Leu Val Leu Ala Pro			
	900	905	910
cac agg gag ggt ccg tgc cct cgg gca tcg gga gag ggg ccg tgc cca		2784	
His Arg Glu Gly Pro Cys Pro Arg Ala Ser Gly Glu Gly Pro Cys Pro			
	915	920	925

8/17

gcc agc acc tcc ggg ctt ctg cag cct ctg tgt gtg gac act ggg gca	2832
Ala Ser Thr Ser Gly Leu Leu Gln Pro Leu Cys Val Asp Thr Gly Ala	
930 935 940	
tcc tcc tac tgc ctg cag ccc cca gct ggc tct gtc ttg agt ggg act	2880
Ser Ser Tyr Cys Leu Gln Pro Pro Ala Gly Ser Val Leu Ser Gly Thr	
945 950 955 960	
tgg ccc cac cct cgt cgg ggg cct cct ccc ctc atg gca ccc tgg ccc	2928
Trp Pro His Pro Arg Pro Gly Pro Pro Pro Leu Met Ala Pro Trp Pro	
965 970 975	
tgg ggt ccc cca gcg tct cag agc tcc ccc tgg cct cga gcc aca gct	2976
Trp Gly Pro Pro Ala Ser Gln Ser Ser Pro Trp Pro Arg Ala Thr Ala	
980 985 990	
ttc tgg acc tcc acc tca gac tca gag ccc cct gcc tca gga gac ctc	3024
Phe Trp Thr Ser Thr Ser Asp Ser Glu Pro Pro Ala Ser Gly Asp Leu	
995 1000 1005	
tgc tct gag ccc agc acc cct gcc tcc cct cct cct tct gag gaa	3069
Cys Ser Glu Pro Ser Thr Pro Ala Ser Pro Pro Pro Ser Glu Glu	
1010 1015 1020	
ggg gct agg act ggg ccc gca gag cct gtg agc cag gct gag gct	3114
Gly Ala Arg Thr Gly Pro Ala Glu Pro Val Ser Gln Ala Glu Ala	
1025 1030 1035	
acc agc act gga gag ccc cca cca ggg tca ggg ggc ctg gcc ttg	3159
Thr Ser Thr Gly Glu Pro Pro Pro Gly Ser Gly Gly Leu Ala Leu	
1040 1045 1050	
ccc tgg gac ccc cac agc ctg gag atg gtg ctt att ggc tgc cat	3204
Pro Trp Asp Pro His Ser Leu Glu Met Val Leu Ile Gly Cys His	
1055 1060 1065	

9/17

ggc tct ggc aca gtc cag tgg acc cag gaa gaa ggc aca ggg gtc 3249
 Gly Ser Gly Thr Val Gln Trp Thr Gln Glu Glu Gly Thr Gly Val
 1070 1075 1080

tga 3252

<210> 2
 <211> 1083
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 2

Met Pro Ala Met Arg Gly Leu Leu Ala Pro Gln Asn Thr Phe Leu Asp
 1 5 10 15

Thr Ile Ala Thr Arg Phe Asp Gly Thr His Ser Asn Phe Val Leu Gly
 20 25 30

Asn Ala Gln Val Ala Gly Leu Phe Pro Val Val Tyr Cys Ser Asp Gly
 35 40 45

Phe Cys Asp Leu Thr Gly Phe Ser Arg Ala Glu Val Met Gln Arg Gly
 50 55 60

Cys Ala Cys Ser Phe Leu Tyr Gly Pro Asp Thr Ser Glu Leu Val Arg
 65 70 75 80

Gln Gln Ile Arg Lys Ala Leu Asp Glu His Lys Glu Phe Lys Ala Glu
 85 90 95

Leu Ile Leu Tyr Arg Lys Ser Gly Leu Pro Phe Trp Cys Leu Leu Asp
 100 105 110

Val Ile Pro Ile Lys Asn Glu Lys Gly Glu Val Ala Leu Phe Leu Val

10/17

115	120	125
Ser His Lys Asp Ile Ser Glu Thr Lys Asn Arg Gly Gly Pro Asp Arg		
130	135	140
Trp Lys Glu Thr Gly Gly Gly Arg Arg Arg Tyr Gly Arg Ala Arg Ser		
145	150	155 160
Lys Gly Phe Asn Ala Asn Arg Arg Arg Ser Arg Ala Val Leu Tyr His		
165	170	175
Leu Ser Gly His Leu Gln Lys Gln Pro Lys Gly Lys His Lys Leu Asn		
180	185	190
Lys Gly Val Phe Gly Glu Lys Pro Asn Leu Pro Glu Tyr Lys Val Ala		
195	200	205
Ala Ile Arg Lys Ser Pro Phe Ile Leu Leu His Cys Gly Ala Leu Arg		
210	215	220
Ala Thr Trp Asp Gly Phe Ile Leu Leu Ala Thr Leu Tyr Val Ala Val		
225	230	235 240
Thr Val Pro Tyr Ser Val Cys Val Ser Thr Ala Arg Glu Pro Ser Ala		
245	250	255
Ala Arg Gly Pro Pro Ser Val Cys Asp Leu Ala Val Glu Val Leu Phe		
260	265	270
Ile Leu Asp Ile Val Leu Asn Phe Arg Thr Thr Phe Val Ser Lys Ser		
275	280	285
Gly Gln Val Val Phe Ala Pro Lys Ser Ile Cys Leu His Tyr Val Thr		
290	295	300
Thr Trp Phe Leu Leu Asp Val Ile Ala Ala Leu Pro Phe Asp Leu Leu		

11/17

305 310 315 320
His Ala Phe Lys Val Asn Val Tyr Phe Gly Ala His Leu Leu Lys Thr
 325 330 335
Val Arg Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Leu Pro Arg Leu Asp Arg Tyr
 340 345 350
Ser Gln Tyr Ser Ala Val Val Leu Thr Leu Leu Met Ala Val Phe Ala
 355 360 365
Leu Leu Ala His Trp Val Ala Cys Val Trp Phe Tyr Ile Gly Gln Arg
 370 375 380
Glu Ile Glu Ser Ser Glu Ser Glu Leu Pro Glu Ile Gly Trp Leu Gln
385 390 395 400
Glu Leu Ala Arg Arg Leu Glu Thr Pro Tyr Tyr Leu Val Gly Arg Arg
 405 410 415
Pro Ala Gly Gly Asn Ser Ser Gly Gln Ser Asp Asn Cys Ser Ser Ser
 420 425 430
Ser Glu Ala Asn Gly Thr Gly Leu Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Leu
 435 440 445
Arg Ser Ala Tyr Ile Thr Ser Leu Tyr Phe Ala Leu Ser Ser Leu Thr
 450 455 460
Ser Val Gly Phe Gly Asn Val Ser Ala Asn Thr Asp Thr Glu Lys Ile
465 470 475 480
Phe Ser Ile Cys Thr Met Leu Ile Gly Ala Leu Met His Ala Val Val
 485 490 495
Phe Gly Asn Val Thr Ala Ile Ile Gln Arg Met Tyr Ala Arg Arg Phe

12/17

500	505	510
Leu Tyr His Ser Arg Thr Arg Asp Leu Arg Asp Tyr Ile Arg Ile His		
515	520	525
Arg Ile Pro Lys Pro Leu Lys Gln Arg Met Leu Glu Tyr Phe Gln Ala		
530	535	540
Thr Trp Ala Val Asn Asn Gly Ile Asp Thr Thr Glu Leu Leu Gln Ser		
545	550	555
560		
Leu Pro Asp Glu Leu Arg Ala Asp Ile Ala Met His Leu His Lys Glu		
565	570	575
Val Leu Gln Leu Pro Leu Phe Glu Ala Ala Ser Arg Gly Cys Leu Arg		
580	585	590
Ala Leu Ser Leu Ala Leu Arg Pro Ala Phe Cys Thr Pro Gly Glu Tyr		
595	600	605
Leu Ile His Gln Gly Asp Ala Leu Gln Ala Leu Tyr Phe Val Cys Ser		
610	615	620
Gly Ser Met Glu Val Leu Lys Gly Gly Thr Val Leu Ala Ile Leu Gly		
625	630	635
640		
Lys Gly Asp Leu Ile Gly Cys Glu Leu Pro Arg Arg Glu Gln Val Val		
645	650	655
Lys Ala Asn Ala Asp Val Lys Gly Leu Thr Tyr Cys Val Leu Gln Cys		
660	665	670
Leu Gln Leu Ala Gly Leu His Asp Ser Leu Ala Leu Tyr Pro Glu Phe		
675	680	685

Ala Pro Arg Phe Ser Arg Gly Leu Arg Gly Glu Leu Ser Tyr Asn Leu
690 695 700

Gly Ala Gly Gly Gly Ser Ala Glu Val Asp Thr Ser Ser Leu Ser Gly
705 710 715 720

Asp Asn Thr Leu Met Ser Thr Leu Glu Glu Lys Glu Thr Asp Gly Glu
725 730 735

Gln Gly Pro Thr Val Ser Pro Ala Pro Ala Asp Glu Pro Ser Ser Pro
740 745 750

Leu Leu Ser Pro Gly Cys Thr Ser Ser Ser Ser Ala Ala Lys Leu Leu
755 760 765

Ser Pro Arg Arg Thr Ala Pro Arg Pro Arg Leu Gly Gly Arg Gly Arg
770 775 780

Pro Gly Arg Ala Gly Ala Leu Lys Ala Glu Ala Gly Pro Ser Ala Pro
785 790 795 800

Pro Arg Ala Leu Glu Gly Leu Arg Leu Pro Pro Met Pro Trp Asn Val
805 810 815

Pro Pro Asp Leu Ser Pro Arg Val Val Asp Gly Ile Glu Asp Gly Cys
820 825 830

Gly Ser Asp Gln Pro Lys Phe Ser Phe Arg Val Gly Gln Ser Gly Pro
835 840 845

Glu Cys Ser Ser Ser Pro Ser Pro Gly Pro Glu Ser Gly Leu Leu Thr
850 855 860

Val Pro His Gly Pro Ser Glu Ala Arg Asn Thr Asp Thr Leu Asp Lys
865 870 875 880

Pro Trp Asp Pro His Ser Leu Glu Met Val Leu Ile Gly Cys His
1055 1060 1065

Gly Ser Gly Thr Val Gln Trp Thr Gln Glu Glu Gly Thr Gly Val
1070 1075 1080

<210> 3

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: an artificially
synthesized primer sequence

<400> 3

attcgacgtc gatctttttt ccgtaaactc aataccaggc

40

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 4

gcgggcatca aggagtcaag

20

<210> 5

<211> 20

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 5

ctcctgtccc tccggttgac

20

<210> 6

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially
synthesized primer sequence

<400> 6

acgcgtcgac ctgccgtgc tctgagt

29

<210> 7

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially
synthesized primer sequence

<400> 7

acgcgtcgac ccaagctctg aaaaaccag

29

<210> 8

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially
synthesized primer sequence

<400> 8

ggggtaccgc ggccgcggg atccagacat gataag

36

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

cgaggcaagg aacacagaca

20

<210> 10

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

ggggctgcag gcagtagg

18

<210> 11

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

agtcacttcg ccaggctgtg

20

<210> 12

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

ggggctgcag gcagtagg

18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01065

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K45/00, 31/53, A61P25/28, 43/00, C07D251/70, 401/12,
403/12, 405/12, 409/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/53, 45/00-45/08, C07D251/54-251/72

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS(DIALOG), WPI(DIALOG), CAPLUS(STN), REGISTRY(STN),
SwissProt/PIR/GeneSeq

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/78738 A1 (PARKER HUGHES INSTITUTE), 28 December, 2000 (28.12.00), & AU 200037145 A & US 6262053 B1 & EP 1189892 A1 & JP 2003-502412 A	4, 5
X	WO 99/01442 A1 (ZENECA LTD.), 14 January, 1999 (14.01.99), (Family: none)	4, 5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 06 May, 2003 (06.05.03)	Date of mailing of the international search report 03 June, 2003 (03.06.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01065

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/50256 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 07 October, 1999 (07.10.99), & EP 945447 A1 & EP 1066269 A1 & AU 9935997 A & AU 758624 B & BR 9909197 A & US 6150360 A & US 6372729 B1 & US 2002/0115668 A1 & NO 200004809 A & CZ 200003398 A3 & CN 1295566 A & SK 200001405 A3 & KR 2001034270 A & MX 2000009436 A1 & ZA 200006042 A & HU 200101372 A2 & JP 2002-511390 A & NZ 506787 A	4, 5
X	US 6193960 B1 (CIBA SPECIALTY CHEMICALS), 27 February, 2001 (27.02.01), & EP 818450 A1 & EP 818450 B1 & JP 10-37758 A & DE 59709127 G	4
X	JP 11-43448 A (Nippon Soda Co., Ltd.), 16 February, 1999 (16.02.99), (Family: none)	4
Y	EP 1050542 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 08 November, 2000 (08.11.00), & WO 99/37677 A1 & AU 9919827 A & US 6326168 B1 & US 2002/0177201 A1	1
Y	WO 01/02406 A1 (NEUROSEARCH A/S), 11 January, 2001 (11.01.01), & AU 200053909 A & EP 1196419 A1 & US 2002/0128279 A1 & JP 2003-503501 A	1
A	WO 01/66743 A2 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.), 13 September, 2001 (13.09.01), & AU 200141978 A	1-3
A	WO 00/69823 A1 (NEUROSEARCH A/S), 23 November, 2000 (23.11.00), & AU 200045374 A & EP 1178963 A1 & US 2002/0065315 A1 & JP 2002-544258 A	1-3
A	MIYAKE, Akira et al., New Ether-à-go-go K ⁺ Channel Family Members Localized in Human Telencephalon, The Journal of Biological Chemistry, 27 August, 1999 (27.08.99), Vol.274, No.35, pages 25018 to 25025	1-3

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/53, A61P25/28, 43/00, C07D251/70,
401/12, 403/12, 405/12, 409/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/53, 45/00-45/08, C07D251/54-251/72

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS (DIALOG) WPI (DIALOG) Caplus (STN) REGISTRY (STN)
SwissProt/PIR/GeneSeq

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/78738 A1 (PARKER HUGHES INSTITUTE) 2000.12.28 & AU 200037145 A & US 6262053 B1 & EP 1189892 A1 & JP 2003-502412 A	4, 5
X	WO 99/01442 A1 (ZENECA LIMITED) 1999.01.14 (No family)	4, 5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.05.03

国際調査報告の発送日

03.06.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 俊生



4P 8214

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/50256 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 1999.10.07 & EP 945447 A1 & EP 1066269 A1 & AU 9935997 A & AU 758624 B & BR 9909197 A & US 6150360 A & US 6372729 B1 & US 2002/0115668 A1 & NO 200004809 A & CZ 200003398 A3 & CN 1295566 A & SK 200001405 A3 & KR 2001034270 A & MX 2000009436 A1 & ZA 200006042 A & HU 200101372 A2 & JP 2002-511390 A & NZ 506787 A	4, 5
X	US 6193960 B1 (CIBA SPECIALTY CHEMICALS) 2001.02.27 & EP 818450 A1 & EP 818450 B1 & JP 10-37758 A & DE 59709127 G	4
X	JP 11-43448 A (日本曹達株式会社) 1999.02.16 (ファミリーなし)	4
Y	EP 1050542 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 2000.11.08 & WO 99/37677 A1 & AU 9919827 A & US 6326168 B1 & US 2002/0177201 A1	1
Y	WO 01/02406 A1 (NEUROSEARCH A/S) 2001.01.11 & AU 200053909 A & EP 1196419 A1 & US 2002/0128279 A1 & JP 2003-503501 A	1
A	WO 01/66743 A2 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.) 2001.09.13 & AU 200141978 A	1-3
A	WO 00/69823 A1 (NEUROSEARCH A/S) 2000.11.23 & AU 200045374 A & EP 1178963 A1 & US 2002/0065315 A1 & JP 2002-544258 A	1-3
A	MIYAKE, Akira <i>et al.</i> , New Ether-à-go-go K ⁺ Channel Family Members Localized in Human Telencephalon, The Journal of Biological Chemistry, August 27, 1999, Volume 274, Number 35, pages 25018-25025	1-3

THIS PAGE BLANK (USPTO)